

**Prävalenz, Pathologie und Risikofaktoren
einer Zeckenstich-assoziierten Dermatose im ländlichen Kolumbien**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Niklas Weber

Betreuer: Prof. Dr. Cord Sunderkoetter

Gutachter:innen:

apl. Prof. Johannes Wohlrab, Halle (Saale)

Prof. Karsten Becker, Greifswald

Datum der Verteidigung: 13.08.2025

Referat

Diese Arbeit fasst die Ergebnisse zweier Querschnittsstudien über eine ungewöhnlich stark juckende Zeckenstich-assoziierte Dermatose in einer subtropischen Region im Südwesten Kolumbiens zusammen. Im Rahmen der ersten Studie erfolgte eine Erfassung der klinischen Symptomatik sowie eine dermatopathologische Befundung. Die Zielsetzung bestand in der Klärung, ob die beobachtete Dermatose als klassische Prurigo oder als persistierende Zeckenstichreaktion einzustufen ist. In der Folgestudie wurde unter Berücksichtigung erfasster sozioökonomischer Merkmale der betroffenen Bevölkerung eine epidemiologische Analyse durchgeführt, um Risikofaktoren abzuleiten, die zu einem schweren Zeckenbefall führen können.

Die erfassten klinischen Symptome der Dermatose äußerten sich in pruriginösen Läsionen in Form von Papeln, Maculae und Knoten mit Hyper- oder Hypopigmentierungen. Die histopathologischen Befunde wiesen eine akute oder postinflammatorische Arthropodenreaktion auf, was die Diagnose einer massiven Prurigo stützte, die in diesem Fall auf eine Arthropodenreaktion nach multiplen Zeckenstichen zurückzuführen war. Die Dermatose führte zu juckreizassoziierten Schlafstörungen sowie bei Kindern zu Konzentrationsschwierigkeiten, was die Lebensqualität der Bevölkerung deutlich beeinträchtigte.

Die Auswertung der epidemiologischen Datenerhebung identifizierte folgende Risikofaktoren: (i) tägliche Feldarbeit, (ii) Besitz von Tieren, (iii) Hühnerhaltung nah am Haus und (iv) Alter ≤ 5 Jahren. Die gesammelten Zecken konnten der Gattung *Amblyomma Cajennense* zugeordnet werden. Blutseren-Analysen wiesen auf eine hohe Durchseuchung mit Rickettsien der Spotted Fever Group (79%; 95% CI 73-86) und der Typhus Group (TG) (95% CI 0.7-6) hin, die bei den hier untersuchten Patienten jedoch klinisch inapparent waren.

Eine Haupte Erkenntnis der Studie ist, dass die beschriebene pruriginöse Dermatose auf multiplen Zeckenbefall zurückzuführen ist. Um den massiven Zeckenbefall einzudämmen und damit die Bevölkerung zu schützen, sind interdisziplinäre Public Health Maßnahmen erforderlich, die sowohl einen veterinär- als auch einen humanmedizinischen Ansatz verfolgen. Es wird empfohlen die hohe Durchseuchung mit Spotted Fever Group Rickettsien einer kontinuierlichen epidemiologischen Überwachung zu unterziehen, um zukünftige Rickettsiose-Fälle zu vermeiden.

Weber, Niklas: Prävalenz, Pathologie und Risikofaktoren einer Zeckenstich-assoziierten Dermatose im ländlichen Kolumbien. Halle, Univ., Med. Fak., Diss 1-12 Seiten, 2024

Report

This dissertation presents the findings of two cross-sectional studies on an unusually itchy tick bite-associated dermatosis in a subtropical region in south-western Colombia. In the initial study, the clinical symptoms and dermatopathological findings were documented. The objective was to determine whether the dermatosis observed should be classified as a classic prurigo or as a persistent tick bite reaction. In the subsequent study, an epidemiological analysis was conducted, taking into account the recorded socio-economic characteristics of the affected population, with the aim of identifying potential risk factors for a severe tick infestation.

The recorded clinical symptoms of the dermatosis manifested as pruriginous lesions in the form of papules, macules and nodules, which showed hyper- or hypopigmentation. The histopathological findings indicated the presence of an acute or post-inflammatory arthropod reaction, thereby corroborating the diagnosis of massive prurigo. In this case, the pruritus was attributed to an arthropod reaction following multiple tick bites. The dermatosis resulted in sleep disturbances and difficulties in concentration among children, which had a considerable impact on their quality of life.

The epidemiological data collection and subsequent evaluation identified the following risk factors: (i) daily fieldwork, (ii) ownership of animals, (iii) having chicken on the compound, and (iv) being a child under 5 years of age. The collected ticks were identified as belonging to the genus *Amblyomma cajennense*. Blood serum analyses indicated a high prevalence of rickettsiae of the Spotted Fever Group (79%; 95% CI 73-86) and the Typhoid Group (95% CI 0.7-6), which were not clinically apparent in the patients examined.

A principal conclusion of the study is that the pruriginous dermatosis is caused by repeated tick infestations. In order to control the significant tick infestation and thus protect the population, it is necessary to implement interdisciplinary public health measures that pursue both a veterinary and a human medical approach. It is recommended that the high infestation with Spotted Fever Group rickettsiae be subjected to continuous epidemiological surveillance to prevent future cases of rickettsiosis.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielstellung	1
2. Diskussion	3
2.1 Klinisches Bild - Hautläsionen.....	3
2.2. Klinisches Bild - Juckreiz	4
2.3. Rickettsien.....	5
2.4. Epidemiologische Faktoren für massiven Zeckenbefall	6
2.4. Stärken und Limitationen	7
2.5.Schlussfolgerung	7
Literaturverzeichnis	9
Thesen.....	12
Anlagen.....	II
Erklärungen.....	III
Eidesstattliche Versicherung	IV
Danksagung.....	V

1. Einleitung und Zielstellung

Chronischer Pruritus stellt ein Leitsymptom vieler Erkrankungen dar, bei denen der Juckreiz mindestens sechs Wochen lang anhält. Die Ätiologie des chronischen Pruritus ist dabei vielschichtig und erfordert mitunter eine umfangreiche diagnostische Abklärung. Zeigen sich bei dem Patienten pruriginöse Hautveränderungen (Papeln, Knoten) wird der Begriff der chronischen Prurigo verwendet. Bislang wurde ein chronischer Prurigo-Verlauf nach Zeckenstichen nicht beschrieben.

Im Rahmen der Vorbereitung eines landesweiten Programms zur Erkennung und Kontrolle tropischer parasitärer Hauterkrankungen wurden im März 2016 im Dorf La Alianza, im Department Cauca im Südwesten Kolumbiens, eine Gruppe von Patienten mittleren Lebensalters mit einer massiv juckenden Dermatose nach multiplem Zeckenbefall untersucht. Der Juckreiz bestand am gesamten Integument und intensivierte sich während der Nacht. Der gesamte Körper der Patienten wies deutliche Kratzexkoriationen auf, wobei teilweise kein Pigment mehr in der Epidermis vorhanden war. Die Patienten berichteten über erhebliche Beeinträchtigungen des allgemeinen und psychischen Wohlbefindens, welche sich unter anderem in Schlafstörungen und Konzentrationsschwierigkeiten äußerten. Eine Therapie mit Antihistaminika, bei einer Patientin auch mit Dexamethason, blieb ohne Erfolg. Des Weiteren konnte das Landesgesundheitsamt im Jahr 2015 bei Personen, die von Zecken befallen waren, IgM- Antikörper gegen Rickettsien aus der Spotted-Fever-Gruppe nachweisen. Die Bevölkerung der Region setzte sich größtenteils aus Kolumbianern afrikanischer Abstammung (sogenannte Afrodescendientes) zusammen, die auf schwer zugänglichen Parzellen von Subsistenzlandwirtschaft lebten. Der über 50 Jahre andauernde innerkolumbianische bewaffnete Konflikt führte zu einer erheblichen Einschränkung des Zugangs der Landbevölkerung zur Gesundheitsversorgung. Des Weiteren wurde von den Patienten berichtet, dass die Verbreitung von Zecken in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen habe. Beim Betreten des Feldes bemerkten sie nach wenigen Minuten, dass Zecken an ihrer Kleidung sowie am Körper hochliefen.

Über die Pathogenese der entdeckten massiv juckenden Zeckenstich-assoziierten Dermatose war bislang nichts bekannt. Es herrschte Unklarheit darüber, ob es sich um eine klassische Prurigo oder um eine Zeckenstichreaktion handelte. In Bezug auf die Pathogenese wurden verschiedene Hypothesen diskutiert. Zum einen wurde die

Hypothese aufgestellt, dass die Prurigo durch einen rezidivierenden Zeckenbefall verursacht wird. Zum anderen wurde die Möglichkeit in Erwägung gezogen, dass eine der dort zirkulierenden Zeckenarten ein bisher unbekanntes hochpotentes Allergen enthält. Schließlich wurde eine genetische Suszeptibilität der afrokolumbianischen Bevölkerung als mögliche Ursache für den massiven Prurigo diskutiert.

Die vorliegende Promotionsarbeit hatte zum einen das Ziel, die klinische Pathologie sowie den Schweregrad der Zeckenstich-assoziierten Dermatoze zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden in den drei abgelegenen Dörfern zwei Querschnittsstudien durchgeführt, im Rahmen derer die Haut der gesamten Studienbevölkerung (N=509) gründlich untersucht und Hautbiopsien entnommen wurden. Die Erfassung des Juckreizes erfolgte semiquantitativ unter Verwendung einer speziell angepassten visuellen Analogskala. Des Weiteren wurde im Vorfeld diskutiert, ob eine Koinfektion mit Spotted Fever Group -Rickettsien eine Ursache für den chronischen Prurigo darstellte. Hierfür wurden Blutproben entnommen und Zecken gesammelt, um sie auf Pathogene zu untersuchen. Die Daten wurden in der ersten Publikation „Tick bite-associated chronic pruritic lesions in an Afro-descendant population in the Cauca Department, Colombia. I. Clinical features and impact on health“ veröffentlicht.

Die zweite Zielstellung bestand in der Identifizierung epidemiologischer Risikofaktoren für das Auftreten eines massiven Zeckenbefalls (>5 Läsionen). Zu diesem Zweck wurden demographische und sozioökonomische Daten, Umweltfaktoren sowie Verhaltensmuster auf individueller und haushaltsbezogener Ebene erhoben. Die Ergebnisse dieser Datenerhebung wurden in der zweiten Publikation mit dem Titel „Tick bite-associated chronic pruritic lesions in an Afro-descendant population in the Cauca Department, Colombia. II. Epidemiological risk factors“ präsentiert.

2. Diskussion

2.1 Klinisches Bild - Hautläsionen

Die Ergebnisse der Feldstudie zeigten, dass ein signifikanter Anteil der Bevölkerung von einer akuten Arthropodenreaktion sowie chronischem Juckreiz auf primär nicht erkrankter oder entzündeter Haut betroffen war. Das klinische Bild der Dermatose manifestierte sich in sämtlichen Altersgruppen überwiegend in Form von Papeln und wenigen Knötchen, wobei in einigen Fällen ein leichtes Erythem beobachtet werden konnte. In Abhängigkeit von der Persistenz der Läsionen wies ein Teil der Läsionen eine kleine zentrale Erosion auf, die mit akuten Juckreizläsionen im Sinne einer Arthropodenreaktion vereinbar war. Andere Läsionen zeigten größere Erosionen und Exkoriationen bzw. ein lichenoides Erscheinungsbild, welche als Juckreiz bedingte Kratzreaktionen erklärbar waren. Die Knötchen und abheilenden Läsionen wiesen eine periphere Hyperpigmentierung sowie in den meisten Fällen eine zentrale Hypopigmentierung auf. Die topographische Verteilung der Zeckenläsionen fokussierte sich vor allem auf die Extremitäten der Betroffenen. Diese Verteilung deutet darauf hin, dass die Entwicklung der pruriginösen Läsionen mit den Zeckenstichen in Zusammenhang stand. Der permanente Juckreiz ließ sich einerseits durch die wiederkehrenden Zeckenstiche, andererseits durch die chronisch juckenden lichenoiden Papeln und pruriginösen Knötchen erklären. Somit war das klinische Bild mit einer primären Arthropodenreaktion aufgrund von rezidivierenden multiplen Zeckenstichen mit nachfolgender Chronifizierung mehrerer pruritischer Läsionen vereinbar. Es handelte sich nicht um eine Form von Pruritus, die unabhängig von Zeckenstichen auftrat, beispielsweise aufgrund einer zugrunde liegenden Erkrankung.

In der Regel wird der Zeckenstich von den Betroffenen nicht als schmerzhaft wahrgenommen, ebenso wenig das anschließende Blutsaugen^{1,2}. In einigen Fällen wurde jedoch eine Sofortreaktion des Wirtes beobachtet, die sich als akute juckende papulöse Dermatose manifestierte. Im Gegensatz zu Mückenstichen ist dies keine häufig zu beobachtende Reaktion³. Ein durch Zeckenstich induzierter Juckreiz, der sich in Form von Papeln und Knötchen manifestiert, wurde in der medizinischen Literatur bisher lediglich in Einzelfällen beschrieben (Southern Kentucky, USA⁴, USA, Japan^{5,6}, Madras, India⁷, and Belize⁸). Im Gegensatz zu der von uns erhobenen hohen Prävalenz in der

Bevölkerung scheint der Juckreiz in den Berichten vorübergehend und auf Einzelfälle beschränkt gewesen zu sein.

2.2. Klinisches Bild - Juckreiz

Die genaue Ursache des massiven Juckreizes, der bei 52,3 % der betroffenen Bevölkerung auftrat und bei Schulkindern zu Aufmerksamkeitsdefiziten führte, konnte bislang nicht abschließend geklärt werden. Ungewöhnlich ist, dass der akute Juckreiz in unserem Studiengebiet unmittelbar nach dem Zeckenstich einsetzte, obwohl die Zecke vor dem Blutsaugen ein Speichelsekret abgibt. Dieses Sekret hemmt normalerweise die Wahrnehmung von Juckreiz und Schmerz, sodass der Wirt die blutsaugende Zecke nicht wahrnimmt¹.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die gesammelten Zecken der Gattung *Amblyomma Cajennense* zugeordnet. In einer im Jahr 2014 durchgeführten Studie^{1,9} wurde das Speichelsekret bzw. Sialotranscriptom dieser Zeckengattung untersucht. Es konnte jedoch nicht festgestellt werden, ob *A. cajennense* über juckreizhemmende Systeme (Proteine) verfügt. Zusätzlich umfasst die Gattung *A. cajennense* mindestens sechs verschiedene Arten, von denen *Amblyomma patinoi* in Kolumbien heimisch ist und als Hauptüberträger von Rickettsien gilt^{10,11}. In dieser Studie wurde nicht untersucht, ob die hier gefundene Zeckenart der *A. cajennense* weniger anästhetisierende juckreizstillende Eigenschaften aufweist als die Speichelsekrete anderer Zecken z.B. in Mitteleuropa. Dies könnte einen vermeintlichen evolutionären Nachteil für die Zecke bedeuten, da ein beim Wirt ausgelöster Juckreiz die Blutmahlzeit der Zecke stören kann. Da *A. cajennense* in Südamerika jedoch Nutztiere als Wirt bevorzugt und diese aufgrund ihrer Anatomie nicht oder zumindest weniger effektiv in der Lage sind, Zecken von ihren Körperteilen zu entfernen, als die betroffenen Menschen, scheint dieser evolutionäre Nachteil weniger von Bedeutung zu sein.

Eine weitere Hypothese zur Erklärung des massiven Pruritus war eine genetisch bedingte Anfälligkeit innerhalb der ländlichen, ehemals isolierten afrokolumbianischen Bevölkerung. Die Hypothese konnte jedoch nicht bestätigt werden, da auch bei den 1 % der Probanden, die keine "afro-deszendenten" waren, ähnliche klinische Symptome wie bei den "afrokolumbianischen" Patienten festgestellt wurden.

Ferner lässt sich annehmen, dass der chronische Juckreiz auf zusätzliche Faktoren zurückzuführen war. Eine Komponente war sicherlich die Exposition gegenüber

wiederholten Zeckenstichen, welche einen Juck-Kratz Teufelskreis initiierten. Dies kann wiederum zur Entwicklung von juckenden Noduli führen, welche eine bekannte Ätiologie für chronischen Juckreiz bei primär nicht erkrankter oder nicht entzündeter Haut darstellen¹²⁻¹⁴.

Des Weiteren kann Juckreiz als Folge einer verzögerten Hypersensitivitätsreaktion auftreten, wobei bei sensibilisierten Individuen unmittelbar nach einem Zeckenstich Symptome beginnen können. In der vorliegenden Studienpopulation konnte kein Hinweis auf das Vorliegen einer Hypersensitivitätsreaktion festgestellt werden, da das histologische Bild keine entsprechenden Anzeichen aufwies. Zudem trat bei Personen, die zuvor keinen Kontakt mit dieser Zeckenart hatten, – kurz nach einem mehrfachen Zeckenlarvenbefall Juckreiz auf.

Eine granulomatöse Fremdkörperreaktion durch zurückgelassene Mundwerkzeuge der Zecke konnte durch den histologischen Befund ebenfalls ausgeschlossen werden.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen den zuvor vom kolumbianischen Gesundheitsamt im Serum von Patienten gefundenen Antikörpern gegen Rickettsien und dem massiven Pruritus in der Studienbevölkerung wurde bereits vor Beginn der Studie aufgrund der langen Dauer des Juckreizes ausgeschlossen.

2.3. Rickettsien

Die festgestellte hohe Prävalenz von Antikörper gegen Rickettsien (79.2 %) in der Bevölkerung stellt einen weiteren medizinischen Faktor neben dem Pruritus dar. Dabei ist die hohe Durchseuchung mit Spotted Fever Group Rickettsien bemerkenswert, insbesondere im Vergleich zu Seroprävalenz-Studien aus dem Norden Kolumbiens (25 % - 41 %)¹⁵⁻¹⁷. Da keine klinisch manifeste Rickettsiose beobachtet wurde und auch keine Berichte über Rickettsiosen in der Region bekannt sind, lässt sich annehmen, dass die hohe Seroprävalenz der Antikörper durch Kreuzreaktionen verzerrt ist. Aufgrund der engen Verwandtschaft innerhalb der Rickettsien-Familien ist eine Unterscheidung von Antikörpern gegen Rickettsien innerhalb einer Gruppe mit konventionellen serologischen Methoden nicht möglich¹⁸.

Dennoch muss berücksichtigt werden, dass die hier untersuchten Zecken als Vektor für Fleckfieber-Rickettsien bekannt sind und im Norden des Landes bereits zu tödlichen Fällen von Rocky-Mountain-Fleckfieber geführt haben¹⁹. Daher ist es wichtig, die

Zeckenpopulation weiterhin auf zirkulierende pathogene Erreger zu untersuchen und das Gesundheitspersonal hinsichtlich der Symptome möglicher zeckenassoziierter Infektionserkrankungen wie Rickettsiosen oder Borrelien zu schulen. Dadurch kann eine frühzeitige Diagnose und Therapie gewährleistet werden.

2.4. Epidemiologische Faktoren für massiven Zeckenbefall

Unsere Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen täglicher Feldarbeit und einem erhöhten Risiko für einen massiven Zeckenbefall (>5 Läsionen) nachweisen. In der ressourcenarmen Region war ein Großteil der Bevölkerung in der Subsistenzwirtschaft tätig und bewirtschaftete schwer zugängliche Parzellen. Auf diesen Parzellen, aber auch auf den Feldwegen, die zu den Parzellen führen, waren die Landarbeiter einer hohen Zeckenexposition ausgesetzt, was ihr Risiko für einen schweren Befall erhöhte. Frühere Studien über durch Zecken übertragene Infektionen in Kolumbien und Brasilien zeigten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Zeckenstiche bei Landarbeitern^{16,20}.

Ein weiterer Risikofaktor für einen massiven Zeckenbefall stellte die Tierhaltung in der unmittelbaren Umgebung des Hauses dar. Die lokal endemische Zecke *A. cajennense* befällt vor allem Pferde²¹. Bei bereits starkem Befall des Wirtstiers oder bei Nichtverfügbarkeit des Tieres als Wirt werden jedoch alternative Wirte wie Menschen, Hunde und andere Haustiere befallen^{22,23}. Da die Studienbevölkerung auf sehr engem Raum mit Haus- und Nutztieren zusammenlebt, ist sie einer hohen Zeckenexposition ausgesetzt. Dies kann erklären, wieso auch Kleinkinder unter fünf Jahren einem erhöhten Risiko für einen schweren Zeckenbefall ausgesetzt sind. In allen drei Gemeinden konnte beobachtet werden, dass Kinder zwischen den Büschen und in unmittelbarer Nähe der Tiere spielten. Um eine erhöhte Zeckenbelastung in den Dörfern festzustellen, wäre es erforderlich gewesen, eine systematische Zählung der Zecken durchzuführen. Aufgrund des engen Zeitrahmens der Studie war jedoch eine systematische Sammlung der Zecken nicht realisierbar.

Obschon seit 2017 weder der Zeckenbefall beim Menschen noch die Fälle von schwerem chronischem Juckreiz weiter quantifiziert wurden, lassen die Beobachtungen der Gesundheitsbehörden den Schluss zu, dass der Zeckenbefall bei den Dorfbewohnern leicht zurückgegangen ist, während die Tiere weiterhin stark befallen sind.

2.4. Stärken und Limitationen

Die untersuchte ländliche Bevölkerung ist von einem massiven Zeckenbefall betroffen, der mit einem starken Juckreiz einhergeht. Die vorliegende Promotionsarbeit ist die erste, die sich mit einer pruritischen Zecken-assoziierten Dermatose auf Bevölkerungsebene befasst. Es konnte nachgewiesen werden, dass es sich hierbei um eine Arthropodenreaktion auf Zeckenstiche handelt, die potenziell verhindert werden kann. Die umfassende Studie hat nicht nur das Leiden der Bevölkerung offengelegt, die bis vor kurzem isoliert lebte und nur begrenzten Zugang zur Gesundheitsversorgung hatte, sondern mit unserer Unterstützung auch die Aufmerksamkeit der lokalen und regionalen Gesundheitsbehörden auf dieses Thema gelenkt. Als Konsequenz wurden Informationsmaterialien mit Empfehlungen zur Zeckenbekämpfung und zur Vorbeugung von Zeckenstichen erarbeitet und sowohl an die Gesundheitsämter als auch an die Bevölkerung verteilt.

Die auffallend hohe Seroprävalenz von Spotted Fever Group - Rickettsien wurde in Kooperation mit einer kolumbianischen Universität identifiziert. Infolgedessen konnten unsere Ergebnisse in nationale Surveillance-Studien zur Prävalenz von Rickettsiosen integriert werden²⁴.

Eine Schwäche der Dissertation besteht darin, dass zwar die aufgestellten Hypothesen zur Pathogenese des Juckreizes überprüft wurden, die Ursache des massiven Pruritus im Zusammenhang mit Zeckenstichen jedoch nicht abschließend geklärt werden konnte.

2.5. Schlussfolgerung

1. Die entdeckte pruritische zeckenassoziierte Dermatose lässt sich als Arthropodenreaktion definieren, die auf Basis von multiplen Zeckenstichen manifest wird. Die klinischen Symptome umfassten insbesondere Papeln, wenige Noduli und in einigen Fällen Erosionen, Exkorationen oder lichenoiden Hautveränderungen. Die vorhergehende Hypothese einer besonderen genetischen Suszeptibilität als Ursache für den Pruritus konnte widerlegt werden. Die Ursache für den massiven Juckreiz, welcher kurz nach einem Zeckenstich als ungewöhnlich zu bezeichnen ist, konnte jedoch bislang nicht abschließend geklärt werden. Die ungewöhnliche Persistenz des Juckreizes wurde zum einen auf die wiederkehrenden Zeckenstiche zurückgeführt, zum anderen auf den als Circulus vitiosus bekannten Juck-Kratz-Zirkel (durch prolongiertes oder starkes Kratzen wird Papel- und Knotenbildung befördert und die

Juckreiz-auslösenden Entzündungsvorgänge wiederum zusätzlich verstärkt). Des Weiteren ist die Bevölkerung aufgrund der erforderlichen Subsistenzwirtschaft einem fortwährenden hohem Risiko eines Zeckenbefalls ausgesetzt. Obgleich ein Großteil der untersuchten Bevölkerung deutlich an den multiplen Läsionen und dem Juckreiz litt, ist ein adäquater Schutz durch z.B. imprägnierte Schutzkleidung und Repellents gegen den Zeckenbefall aufgrund fehlender Mittel nur begrenzt möglich.

2. Die epidemiologische Analyse ergab, dass die Zeckenexposition sowohl auf den Feldern als auch in den Dörfern in der Studienregion hoch war. Als wesentliche Risikofaktoren für einen massiven Zeckenbefall konnten identifiziert werden: (i) die tägliche Arbeit auf dem Feld, (ii) der Besitz von Tieren, (iii) die Hühnerhaltung nah am Haus, (iv) ein Alter ≤ 5 Jahren. Die identifizierten Risikofaktoren verdeutlichen die Notwendigkeit einer integrierten Vorgehensweise, welche sowohl veterinär- als auch humanmedizinische Maßnahmen umfasst, um einen wiederkehrenden Zeckenbefall in der Bevölkerung zu verhindern. Daher sollten Maßnahmen zur Kontrolle von Zecken bei Nutztieren gemäß den regionalen Empfehlungen ergriffen werden, um den engen Kontakt mit Nutztieren zu minimieren und um innerhalb der Bevölkerung Zeckenstiche vorzubeugen.

Literaturverzeichnis

1. Kazimírová M, Štibrániová I. Tick salivary compounds: Their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;4(AUG):1–19.
2. Wikel SK. System by Ectoparasitic Arthropods host arthropods defenses to their advantage. 1996;311–20.
3. Oka K, Ohtaki N, Igawa K, Yokozeki H. Study on the correlation between age and changes in mosquito bite response. *J Dermatol*. 2018;45(12):1471–4.
4. Fisher EJ, Mo J, Lucky AW. Multiple pruritic papules from lone star tick larvae bites. *Arch Dermatol*. 2006;142(4):491–4.
5. Nakamura-Uchiyama F, Komuro Y, Yoshii A, Nawa Y. *Amblyomma testudinarium* tick bite: One case of engorged adult and a case of extraordinary number of larval tick infestation. *J Dermatol*. 2000;
6. Isohisa T, Nakai N, Okuzawa Y, Yamada M, Arizono N, Katoh N. Case of tick bite with infestation of an extraordinary number of larval *Amblyomma testudinarium* ticks. *J Dermatol*. 2011;38(11):1110–2.
7. Patrick Y. Persistet Papules After Tick-Bites. *Dermatologica*. 1973;147:214–8.
8. Varma MGR. Ticks (Ixodidae) of British Honduras. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1973;67(1).
9. Garcia GR, Gardinassi LG, Ribeiro JM, Anatriello E, Ferreira BR, Moreira HNS, et al. The sialotranscriptome of *Amblyomma triste*, *Amblyomma parvum* and *Amblyomma cajennense* ticks, uncovered by 454-based RNA-seq. *Parasites and Vectors*. 2014;7(1):1–18.
10. Nava S, Beati L, Labruna MB, Cáceres AG, Mangold AJ, Guglielmone AA. Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum* Koch, 1. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2014;5(3):252–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.11.004>
11. Faccini-Martínez ÁA, Costa FB, Hayama-Ueno TE, Ramírez-Hernández A, Cortés-Vecino JA, Labruna MB, et al. *Rickettsia rickettsii* in *Amblyomma patinoi* ticks, Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(3):537–9.
12. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project:

- expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(7):1059–65.
13. Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo Nodularis and Its Management. *Dermatol Clin* [Internet]. 2018;36(3):189–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.02.003>
 14. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepletowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: A position paper of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):291–4.
 15. Londoño AF, Acevedo-Gutiérrez LY, Marín D, Contreras V, Díaz FJ, Valbuena G, et al. Human prevalence of the spotted fever group (SFG) rickettsiae in endemic zones of Northwestern Colombia. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2017;8(4):477–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.02.006>
 16. Quintero Vélez JC, Osorio L, Uribe A, Muskus C, Rojas C. Eco-epidemiological analysis of rickettsia infection in rural areas from Colombia: A multilevel approach. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017;53:62–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216313765>
 17. Quintero Vélez JC, Aguirre-Acevedo DC, Rodas JD, Arboleda M, Troyo A, Vega Aguilar F, et al. Epidemiological characterization of incident cases of Rickettsia infection in rural areas of Urabá region, Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(10):e0006911.
 18. Zavala-Velazquez JE, Ruiz-Sosa J, Vado-Solis I, Billings AN, Walker DH. Serologic study of the prevalence of rickettsiosis in Yucatan: Evidence for a prevalent spotted fever group rickettsiosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(3):405–8.
 19. Hidalgo M, Orejuela L, Fuya P, Carrillo P, Hernandez J, Parra E, et al. Rocky Mountain Spotted Fever Colombia. 2007;13(7).
 20. Serra-Freire NM. Occurrence of ticks (Acari: Ixodidae) on human hosts, in three municipalities in the State of Pará, Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2010;19(3):141–7.
 21. Labruna MB, Kerber CE, Ferreira F, Faccini JLH, De Waal DT, Gennari SM. Risk factors to tick infestations and their occurrence on horses in the state of São Paulo, Brazil. *Vet Parasitol*. 2001;97(1):1–14.
 22. Aragão H de B. Ixodidas brasileiros e de alguns países limitrofes. Vol. 31, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1936. p. 759–843.

23. Labruna MB, Kasai N, Ferreira F, Faccini JLH, Gennari SM. Seasonal dynamics of ticks (Acari: Ixodidae) on horses in the state of São Paulo, Brazil. *Vet Parasitol.* 2002;105(1):65–77.
24. Pérez JE, Estrada GI, Zapata Y, Hidalgo M, Serna CC, Castro DC, et al. Frecuencia de anticuerpos y seroconversión frente a *Rickettsia* spp. en pacientes atendidos en instituciones de salud del departamento de Caldas, Colombia, 2016-2019. *Biomédica.* 2021;41(Sp. 2):103–17.

Thesen

1. Die pruritische zeckenassoziierte Dermatoze lässt sich auf eine Arthropodenreaktion zurückführen, die sich auf Basis von multiplen Zeckenstichen manifestiert.
2. Die klinischen Symptome umfassten insbesondere Papeln, wenige Noduli und in einigen Fällen Erosionen, Exkorationen oder lichenoiden Hautveränderungen.
3. Die ungewöhnliche Persistenz des Juckreizes ist zum einen durch die wiederkehrenden Zeckenstiche, zum anderen durch die chronisch juckenden lichenoiden Papeln und pruriginösen Knötchen, erklärbar.
4. Es konnte keine Hinweise auf eine genetische Suszeptibilität in der afrokolumbianischen Studienbevölkerung gefunden werden, da die Zeckenassoziierte Dermatoze auch in den 1% nicht afrokolumbianischen Herkunft in allen ethnischen Gruppen auftrat.
5. Wesentliche Risikofaktoren für einen massiven Zeckenbefall in der Studienregion waren: (i) die tägliche Arbeit auf dem Feld, (ii) der Besitz von Tieren, (iii) die Hühnerhaltung nah am Haus, (iv) ein Alter ≤ 5 Jahren.
6. Die hohe Prävalenz von Antikörpern gegen Rickettsien ist alarmierend und bedarf einer kontinuierlichen epidemiologischen Beobachtung von Rickettsien assoziierten Erkrankungen in der Region.

Anlagen

Anlage A

Weber N, Trujillo-Trujillo J, Krücken J, Michl C, Hidalgo ME, Appráez-Ippolito G, et al. Tickbite-associated chronic pruritic lesions in an Afro-descendant population in the Cauca Department, Colombia. I. Clinical features and impact on health. *International Journal of Dermatology*. 2020; 59(12): 1491–1501. <https://doi.org/10.1111/ijd.15184>

Anlage B

Niklas Weber, Julian Trujillo-Trujillo, Jürgen Krücken, Felipe Castillo, Hermann Feldmeier, Cord Sunderkötter, Tick bite-associated chronic pruritic lesions in an Afro-descendant population in the Cauca Department, Colombia. II. Epidemiological risk factors, *International Journal of Dermatology*, 10.1111/ijd.16632, 62, 6, (e341-e342), (2023). <https://doi.org/10.1111/ijd.16632>

Report

Tickbite-associated chronic pruritic lesions in an Afro-descendant population in the Cauca Department, Colombia.**I. Clinical features and impact on health**

Niklas Weber¹, Julian Trujillo-Trujillo², MSc, Jürgen Krücken³, Dr. rer. nat.,
Christiane Michl¹, MD, Maryln E. Hidalgo⁴, PhD, Giovanni Appráez-Ippolito⁵, MD, PhD,
Felipe Castillo⁵, Hermann Feldmeier^{6,*}, MD, PhD and Cord Sunderkötter^{1,7,*}, MD

¹Department of Dermatology and Venereology, University Hospital Halle, Halle, Germany, ²Ministry of Health and Social Protection of Colombia, Bogotá, Colombia, ³Institute for Parasitology and Tropical Veterinary Medicine, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany, ⁴Grupo de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Microbiología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, ⁵Secretaría de Salud Cauca, Popayan, Colombia, ⁶Institute of Microbiology and Hygiene, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Berlin, Germany, and ⁷Department of Translational Dermatoinfectiology, University of Münster, Münster, Germany

Correspondence

Niklas Weber
Department of Dermatology and Venereology
University Hospital Halle
Martin-Luther-University Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)
Germany
E-mail: niklasweber@posteo.de

Conflict of interest: None.

Funding source: None.

*Contributed equally.

doi: 10.1111/ijd.15184

Abstract

Background During a health survey in a remote area in southwest Colombia, it became apparent that a high percentage of the population suffered from chronic pruritus in association with high numbers of ticks and tickbites.

Objective To determine the clinical features and severity of tickbite-associated pruritus.

Method At twotime points – 8 weeks apart to account for seasonal effects – a cross-sectional study was conducted encompassing physical examination of the population, histological analysis of skin biopsies, and determining serum for antibodies against spotted fever (SFG) rickettsiae and typhus group (TG) rickettsiae. Ticks were identified using morphological criteria, and infection by rickettsiae was determined by PCR.

Results About 94.5% of the population (95% CI 92–97%) showed clinical signs of a pruritic arthropod reaction and of chronic pruritus with lichenoid papules and hyper- and hypopigmented nodules on otherwise noninflamed skin. Pruritus markedly impaired the quality of life in terms of sleeping disturbances. No signs for other diseases were observed. Chronic pruritus appeared to be because of repeated tickbites and scratching, but not because of other dermatological or medical conditions. Antibodies against SFG and TG-rickettsiae were detected at 79.0% (95% CI 73–86) and 3.6% (95% CI 0.7–6), respectively. Ticks were identified as *Amblyomma cajennense*.

Conclusion Remarkably high exposure to tick bites caused an unusually high rate of acute and chronic pruritus and markedly impaired quality of life of the investigated rural community. This underlines the necessity of public health measures and surveillance of rickettsial disease.

Introduction

Hard ticks (*Ixodidae*) belong to the order of ticks (*Ixodida*), which are considered to be one of the most significant group of vectors for the transmission of human pathogens worldwide, second to mosquitos.^{1,2} In many areas, the local ticks transmit bacterial and viral infectious diseases, such as Rocky Mountain spotted fever or Ehrlichiosis. Owing to its salivary constituents,

the tick bite is usually asymptomatic, and the attached tick is not noticed during bloodfeeding.^{3–8}

During a survey on ectoparasitoses, initiated by the Ministry of Health of Colombia, attention was drawn to a remote Afro-Colombian village in south-west Colombia, where people reported about repeated infestations with ticks in the field, associated with an unusually persistent or chronic pruritic dermatosis. These conditions affected almost all inhabitants and

seemed to lead to severe impairment in the quality of life of most, as well as to some individuals' reduced general activity. Such a high prevalence of tick bites associated with incapacitating chronic pruritus is noteworthy and deserves attention, also because ticks are known vectors for rickettsiae in South America,⁶⁻¹² and outbreaks of the spotted fever group rickettsioses have occurred in another area of Colombia.

Aims

The goal of the present study was to analyze this condition more closely. Therefore, our aims were to: (i) assess the prevalence of this chronic pruritic dermatosis and its impact on the quality of life, (ii) explore whether the tickbite-associated pruritus represents a severe form of an arthropod reaction¹³ or a form of chronic pruritus associated additionally with another disease, (iii) determine the tick species, and (iv) look for a possible correlation between pruritus and the prevalence of antibody titers against rickettsiae.

Materials and methods

Study area and study population

The study was performed in three rural Afro-Colombian villages located in south-west Colombia, 70 km from Popayán, the capital of the Cauca department (Fig. 1). The climate is warm (25 °C mean temperature) and humid with an average annual rainfall of 2.208 mm. The vast majority of the population in the study area includes subsistence farmers, cultivating maize, sugarcane, cassava, and passionfruit.

Study design

To account for seasonal effects, two cross-sectional studies were conducted at an interval of 8 weeks. The study was

performed as a door-to-door survey. Based on data from a recent census, the entire population was examined in La Alianza and Cabuyal. In Quilcacé only, households situated in the geographically separated southern part of the community were included in the study.

The aim of the study was explained to community leaders, health personnel, teachers, and other local stakeholders. All individuals encountered in the house at the time of the visit were included. Households were approached several times, but if any individual was not at home at the second and third visit, no further attempts were made, and the individual was excluded from the study. The first cross-sectional study was carried out between May and June 2017 (rainy season), and the second was conducted between August and September 2017 (dry season). The flow chart of the study is depicted in Figure 2. The data were collected through standardized interviews.

In this way, (i) a comprehensive examination in the population of three communities was conducted and the prevalence of tick-borne dermatitis was ascertained, (ii) its clinical and histological picture as well as its course were analyzed, and (iii) the species and its potential infection with rickettsiae species were determined, and (iv) titers of antibodies against rickettsiae in the affected population were measured.

Clinical examination

To determine the topographic distribution of the lesions, the body was divided into 11 areas, as defined and used previously.^{14,15} Individuals were asked about lesions in the genital, gluteal, and inguinal area, but these private areas were otherwise spared from the examination. Chronic pruritus was diagnosed according to the guidelines¹⁶: pruritus ≥ 6 weeks, history and/or signs of repeated scratching behavior (excoriations or scars, hyper- and hypopigmentation of lesions,

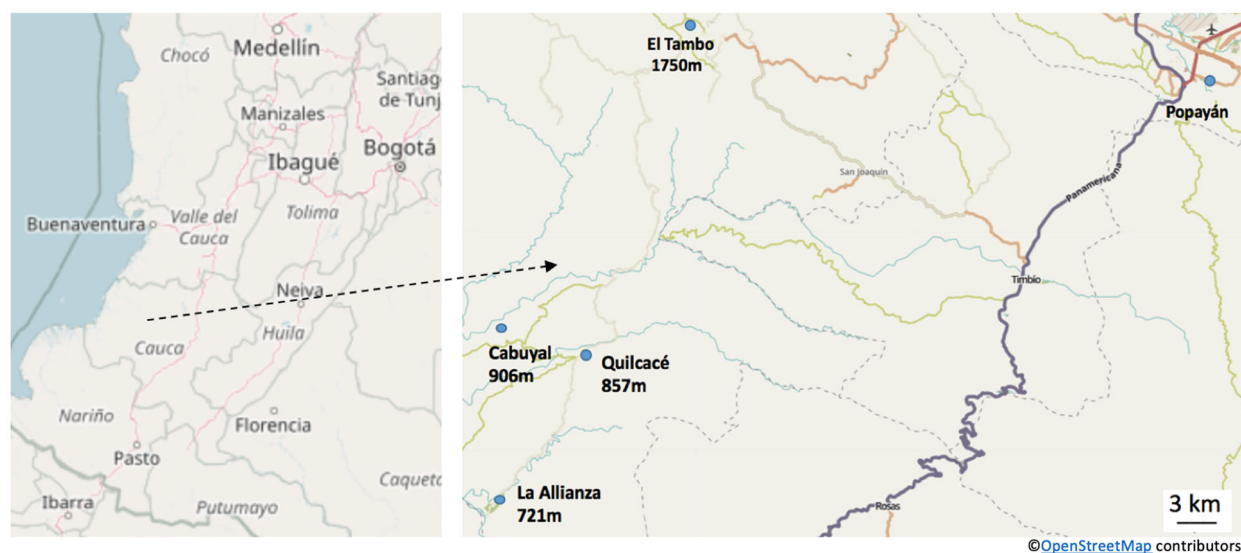


Figure 1 Study area (© OpenStreetMap contributors)

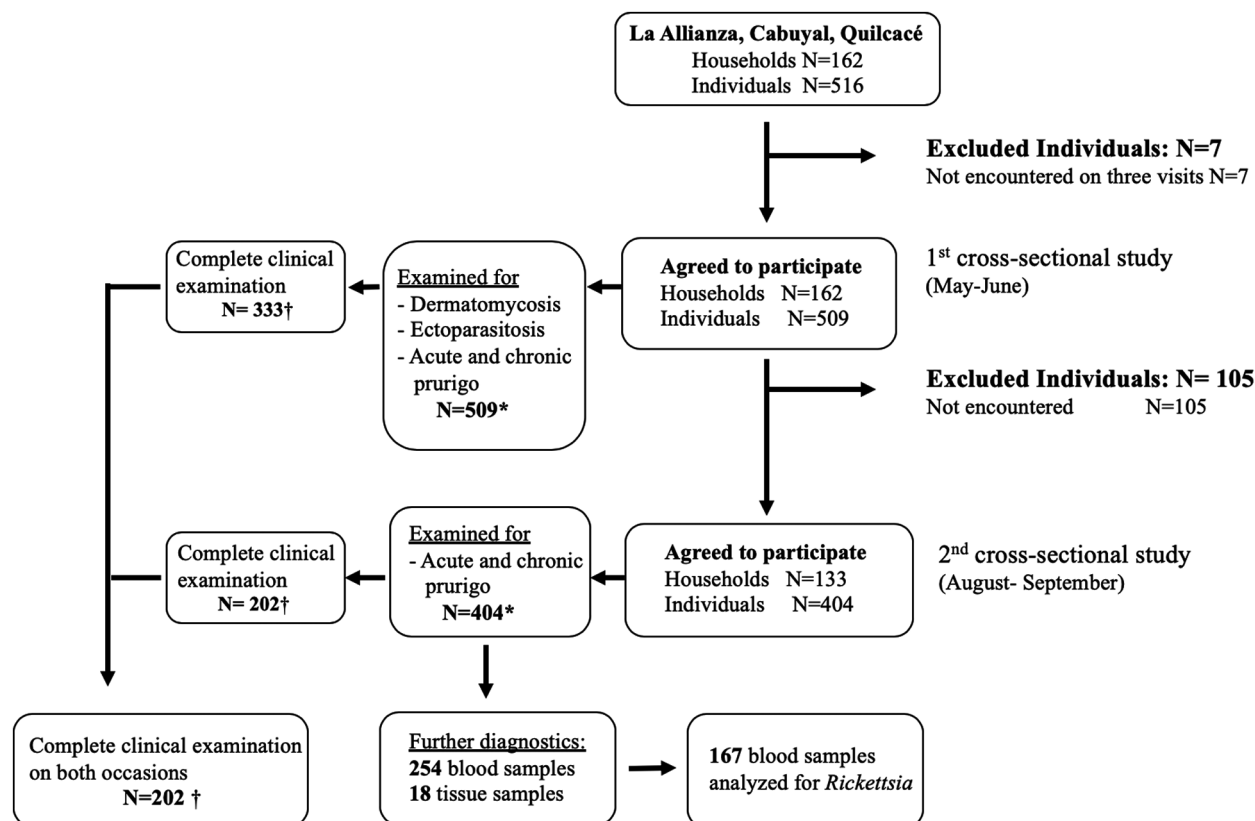


Figure 2 Flow-chart. *Including 176 participants, of whose the whole body except the upper leg was examined. †Participants, of whose the whole body was examined

and multiple pruritic papules or nodules [localized or generalized]).

Intensity of pruritus

Study patients were asked to scale their itching semiquantitatively, using a visual analogue scale (VAS), as absent (zero points), slight (one point), moderate (two points), important (three points), and severe (four points). The VAS has been validated in illiterate patients before.¹⁷ Established scales as mentioned in the prurigo guidelines,¹⁶ like the 10-point VAS, proved to be too complicated for the local population. Insomnia was classified by the patients as absent (zero points), slight (one point), moderate (two points), and severe (three points) (Fig. 3).

Biopsies and blood samples

Biopsies were taken from acute and chronic lesions with 3 mm biopsy punches (Kai Medical, Seki, Japan). Biopsies were preserved in 10% formaldehyde solution. Sections were stained with haematoxylin-eosin and then evaluated using microscopy and an image analyzer (Mirax Desk; CARL ZEISS MICROSCOPY, Göttingen, Germany).

Peripheral venous blood was obtained at the end of the second cross-sectional examination, centrifuged, and serum

was stored at -60°C . It was examined for IgG antibodies against SFG rickettsiae and TG rickettsiae using indirect immunofluorescence assays. As a cut-off level for SFG rickettsiae, an IFA-IgG titer of 1/128 was used, according to the manufacturer's recommendation for endemic areas¹⁸ (Rickettsia IFA IgG; FOCUS DIAGNOSTICS, Cypress, CA, USA); for TG rickettsiae, an IFA IgG-Cut off level of 1/64 was used.

Identification of ticks and molecular-biological analysis of ticks regarding rickettsia

To find out whether the local ticks are infected with rickettsial species of the SFG- or TG-variety, we collected 85 ticks of different developmental stages (69 larvae, 11 nymphs, and 5 adults). The collected ticks were either removed from the patient's body (73 ticks from 9 patients) or collected individually intra- and peridomiliary (i.e., found in and around patients' houses) (12 ticks). Ticks were conserved in 80% ethanol. Domestic animals were not examined for the presence of ticks. Ticks were identified by species using morphological criteria under a stereo-microscope.¹⁹ DNA was processed and analyzed for rickettsia using a PCR targeting the citrate synthase gene *gltA*.²⁰ Briefly, a 676 bp fragment was amplified using Phusion Hot Start II High Fidelity polymerase, and the

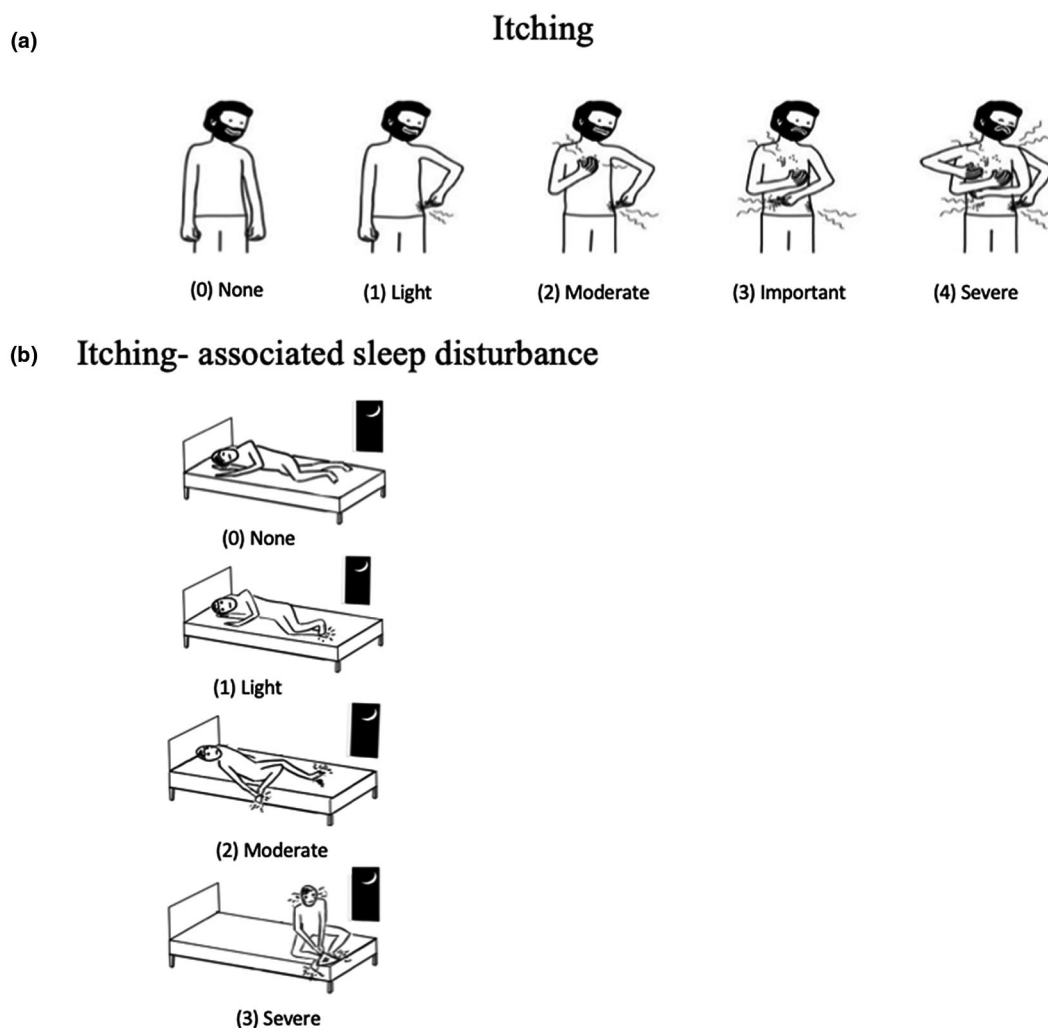


Figure 3 Visual scale for itching (a) and itching-related sleep disturbance (b)

detection limit of the PCR was established to be <5 copies/reaction.

Data storage and analysis

The data were entered in an Excel database (Excel Version 2011; Mac, Redmont, WA, USA). The statistical software STATA (Version 14, 2015; StataCorp LLC, College Station, Texas, USA) was used for data analysis. In descriptive statistics, the absolute and relative frequency of the binary variable were used. The Wilson method was used for calculating the 95% confidence intervals. Based on nonparametric data, median values and interquartile ranges (IQR) were used to indicate the average and the dispersion of tickbite lesions.

Ethical approval

The ethical approval was obtained by the Ethics Committee of the “Escuela Superior de Oftalmología del Instituto Barraquer de América”, Bogotá, Colombia. The patients as

well as parents or custodians, if patients were underaged, were informed about the objective and procedures of the study in their mother language and had the right to withdraw consent at any given time. Consent was obtained via signature from patient or the legal guardian. Examination of the skin and interrogation were performed in private and in case of children, in the presence of their caregivers. Treatment of dermatitis and other ectoparasitoses were provided free of charge and independent from potential withdrawal.

Results

Characteristics of the study population

At the end of the rainy season, 509 individuals (living in 162 households) were examined, and 404 individuals (living in 131 households) were re-examined in the dry season (drop-outs of 105) (Fig. 2).

Table 1 Demographic characteristics of households ($n = 162$) and household members ($n = 509$) at baseline

Characteristics	Community, n (%)			Total, n (%)
	La Alianza	Cabuyal	Quilcacé	
Number of households	77 (47.9)	65 (40.1)	20 (12.4)	162 (100)
Sex				
Female	128 (55.9)	98 (49.5)	33 (40.2)	259 (50.9)
Male	101 (44.1)	100 (50.5)	49 (59.8)	250 (49.1)
Age (years) ^a				
<1–4	20 (8.7)	13 (6.6)	7 (8.5)	40 (7.9)
5–10	26 (11.4)	23 (11.7)	8 (9.8)	57 (11.2)
11–20	39 (17.0)	40 (20.3)	16 (19.5)	95 (18.7)
21–40	67 (29.3)	48 (24.4)	13 (15.9)	128 (25.2)
41–60	46 (20.1)	40 (20.3)	25 (30.5)	111 (21.9)
>60	31 (13.5)	33 (16.8)	13 (15.9)	77 (15.1)
Persons per household				
1–2	30 (38.9)	27 (41.5)	3 (15.0)	60 (37.0)
3–4	37 (48.1)	26 (40.0)	11 (55.0)	74 (45.7)
≥5	10 (13.0)	12 (18.5)	6 (30.0)	28 (17.3)
Median	3	3	4	3
Children per household ^b				
0	35 (45.5)	34 (52.3)	9 (45.0)	78 (48.2)
1–2	36 (46.8)	26 (40.0)	9 (45.0)	71 (43.8)
3–4	6 (7.8)	5 (7.7)	2 (10.0)	13 (8.0)
Median	1	1	0	1
Educational achievement ^c				
Never went to school or primary				
School not completed	92 (61.3)	78 (61.4)	29 (52.7)	199 (59.9)
Primary school completed	39 (26.0)	35 (27.6)	12 (21.8)	86 (25.9)
Secondary school completed	19 (12.7)	14 (11.0)	14 (25.5)	47 (14.2)
Ethnicity ^d				
Afro-descendant ^e	225 (98.3)	198 (100)	82 (100)	505 (99.2)
Mestizo ^e	4 (1.7)	0 (0)	0 (0)	4 (0.8)

^aOne missing observation.^b<16 years.^cOnly adults ≥ 18 years ($n = 332$).^dDetermined by self-classification.^eReflects a population self-defined ethnicity according to the National Department of Statistics of Colombia.

The demographic characteristics of the three communities were similar (Table 1). Almost all (99%) of the residents were of African origin, calling themselves “*afro-descendientes*”, and 1% were of other ethnic origin. The median age was 30 years (range 92). About 60% of the participants had an education level that did not go beyond primary education. In 92.6% of the households, the monthly household income was less than the official minimum wage (239 US \$ per month at the time of the study); 99.2% of the male householdheads worked as farmers on a subsistence level.

Clinical findings

The clinical picture in all age groups comprised the eruption of mostly papules, few nodules (Fig. 4), and sometimes revealed a slight surrounding erythema (not always well detectable on dark skin). Affected patients showed a median of four papular

lesions (IQR 7). In a few cases, ticks were observed on the skin. Patients confirmed that lesions arose at the site of the tick bite or that they had observed ticks on their skin prior to new lesions. Correspondingly, some papules were reported to have been acquired a few days prior to our physical examination in conjunction with tick bites, others to have been present for up to 6–8 weeks.

Depending on the persistence of lesions, some had a small central erosion, compatible with acute pruritus lesions in terms of an arthropod reaction. Others showed larger erosions or excoriations or a lichenoid appearance because of scratching in response to marked itching. The nodules and healing lesions revealed peripheral hyperpigmentation and mostly central hypopigmentation (Fig. 5) (each patient had a median of 19 hyperpigmented lesions [IQR 27]) and reportedly had persisted for longer than 6 weeks. Predilection areas for acute and

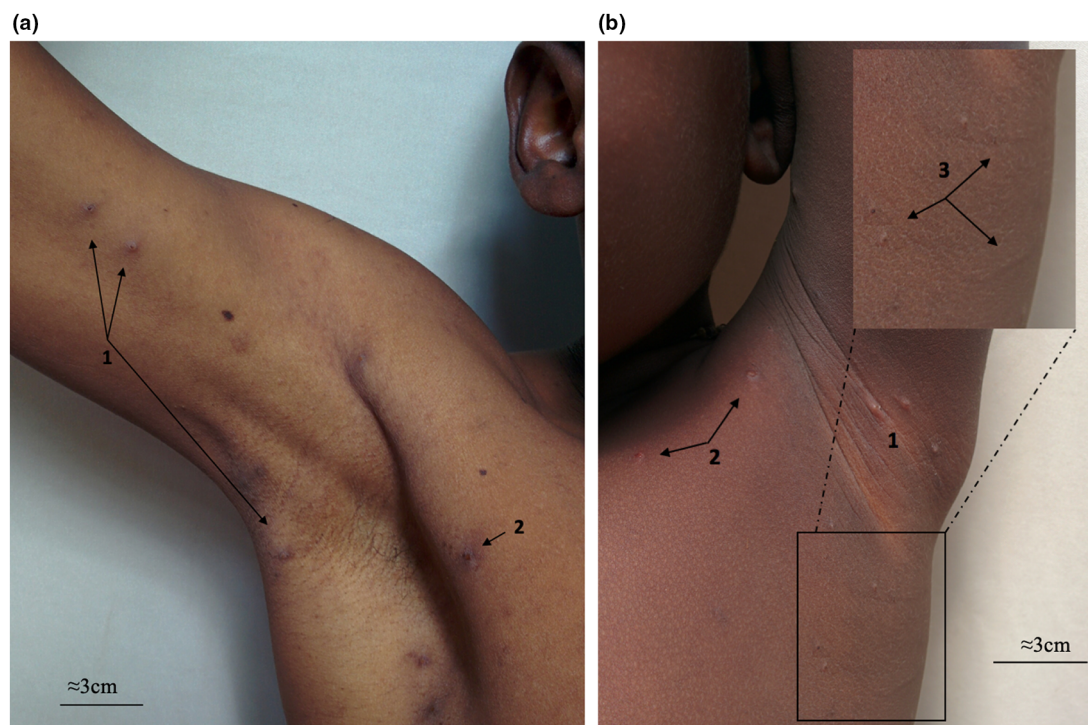


Figure 4 Clinical presentation of acute and chronic tick-borne dermatitis. (a) Acute tick-borne dermatitis at the right upper arm and axilla of an adult patient with multiple excoriated papular eruptions combined with a hemorrhagic crust (1) and a hyperpigmented halo (2). (b) Acute and chronic tick-borne dermatitis at left axilla of a child with multiple excoriated papules (1). Some lesions show a tiny central hemorrhagic crust (2). Chronic lesions with hyperpigmented halo and faint scratch marks are visible (3)

chronic tick bite lesions were in descending order of frequency the lower leg, upper leg, upper arm and lower arm, abdomen, back, and feet. Only few lesions were observed on the thorax and axilla. No lesions were encountered on the hands or head (Fig. 6). Private body areas that were excluded from the systematic medical examination, such as the gluteal and the inguinal area, also showed tickbite lesions. Affected individuals reported that papules or nodule eruptions had re-occurred in the same anatomical areas for several years. The remaining skin in most cases showed no other signs of inflammation or of another dermatosis that is associated with pruritus. Topographic distribution patterns indicate that the development of pruritic lesions was related to tick bites and that pruritus appeared to be permanently present, partially because of recurrent tick bites (Fig. 6) but partially also because of chronically itchy, lichenoid papules and pruritic nodules. The clinical pattern was therefore compatible with arthropod reactions and with chronic pruritus on primary nondiseased or noninflamed skin.

Chronic severe pruritus and pruritic lesions also occurred in the 1% non- "afro-descendant" participants.

Prevalence

Overall, 94.5% (95% CI 92–97%) of the population showed lesions compatible with acute or chronic pruritus. They all

confirmed that they had been in contact with ticks some time before the examination. So almost every examined individual had experienced a pruritic tickbite-induced papule, which owing to severe and repeated scratching had led to lichenoid, hyperpigmented, or hypopigmented lesions. Among all participants, 47.5% (95% CI 42–53%) additionally presented fresh papules after tick bites. In the dry season, the percentage of individuals affected with fresh papules rose to 62.9% (95% CI 56–70%).

Animals such as dogs, horses, and donkeys were seen to be heavily affected by tick infestation but were not examined systematically.

Symptoms and impact on quality of life

Itching was reported by 39.9% (95% CI 35–45%) of the population at the end of the rainy season and by 45.1% (95% CI 38–52%) in the dry season. Among the patients with pruritic tickbite lesions, 52.3% suffered an important to severe form of pruritus.

Those individuals who denied itching at the time of questioning presented mostly with lesions of chronic pruritus, rather than acute pruritus, while stating that they had had pruritus in the past. Affected children were reported to have attention deficits at school. Furthermore, affected patients complained about the

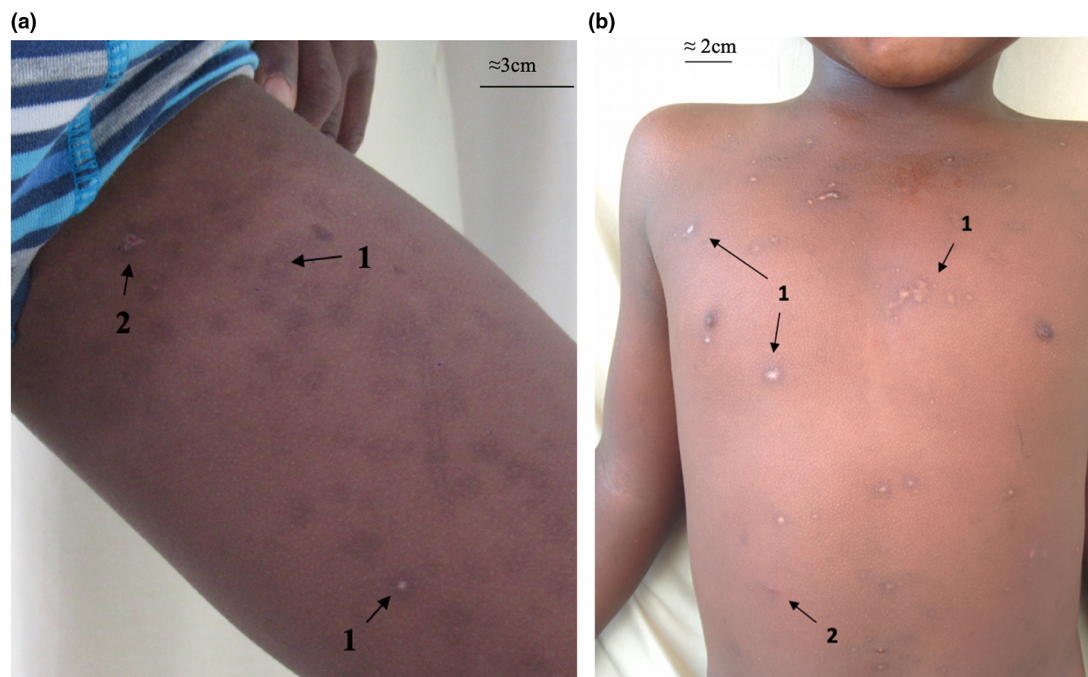


Figure 5 Clinical presentation of a chronic tick-borne dermatitis. (a) Left upper leg of a boy with multiple hyperpigmented lesions (>30). Lesions show a central hypopigmentation with a peripheral hyperpigmentation (1) and excoriations (2). (b) Thorax of a boy with multiple hyperpigmented lesions with a hyperpigmented surrounding (1) and papule (2)

cosmetic appearance of multiple lesions and tried to cover them with long clothing.

In 76.6% of the population pruritus, started immediately after noticing a tick bite, while in 22.5%, itching began after 1–5 hours. More than half of the individuals reported the pruritus was intense throughout the day. Severe pruritus was responsive to antihistamines (cetirizine, loratadine, 100 mg/day). At follow-up visits, each household received a hand-out related to: (i) the ticks' life-cycle, (ii) infectious pathogens, and (iii) tickbite prevention, such as regular bush and weed control, avoidance of livestock in and around the households, and treatment of livestock according to the local official recommendations.

Histopathology

Biopsies were obtained from 18 patients. Seven biopsies were taken from papules shortly after tick bites. They revealed an acanthotic epidermis and dense perivascular and interstitial infiltrates of eosinophils in the stratum papillare and reticulare. In one case, "flame figures" were seen in the stratum reticulare (Fig. 7a). Eleven biopsies were obtained from chronic (older) hyperpigmented or hypopigmented lesions. They showed hyperkeratotic and acanthotic epidermis with a perivascular and interstitial infiltration of sparse lymphocytes but not eosinophils (Fig. 7b) around dilated vessels of the superficial vascular plexus and capillaries.

These findings were compatible with an acute arthropod reaction and chronic prurigo papules or nodules, respectively. No characteristic signs for foreign body reaction, eczema, delayed hypersensitivity (DTH) reaction (no spongiosis), or infection (no accumulation of neutrophils or plasma cells) were revealed.

Serology for *Rickettsia* in the population

In 79.0% (95% CI 73–85%) of 167 serum samples, the presence of antibodies against SFG-rickettsiae was demonstrated, but no clinical case of rickettsiosis was observed.

Antibodies against the TG-rickettsiae were detected in 3.6% (95% CI 0.7–6%).

Identification of ticks and molecular-biological analysis of ticks regarding rickettsia

Local ticks were collected and identified as *Amblyomma cajennense*. Further, *Rhipicephalus microplus* was observed attached to cattle and horses that were kept by the villagers. *Rhipicephalus microplus* mainly parasitizes livestock, hence only *Amblyomma cajennense* were processed and tested by PCR for rickettsiae. None of the DNA pools ($n = 17$) was tested positive for DNA of rickettsiae of the spotted fever group and typhus group, indicating that the collected local ticks did not harbor these rickettsiae at time of capture.

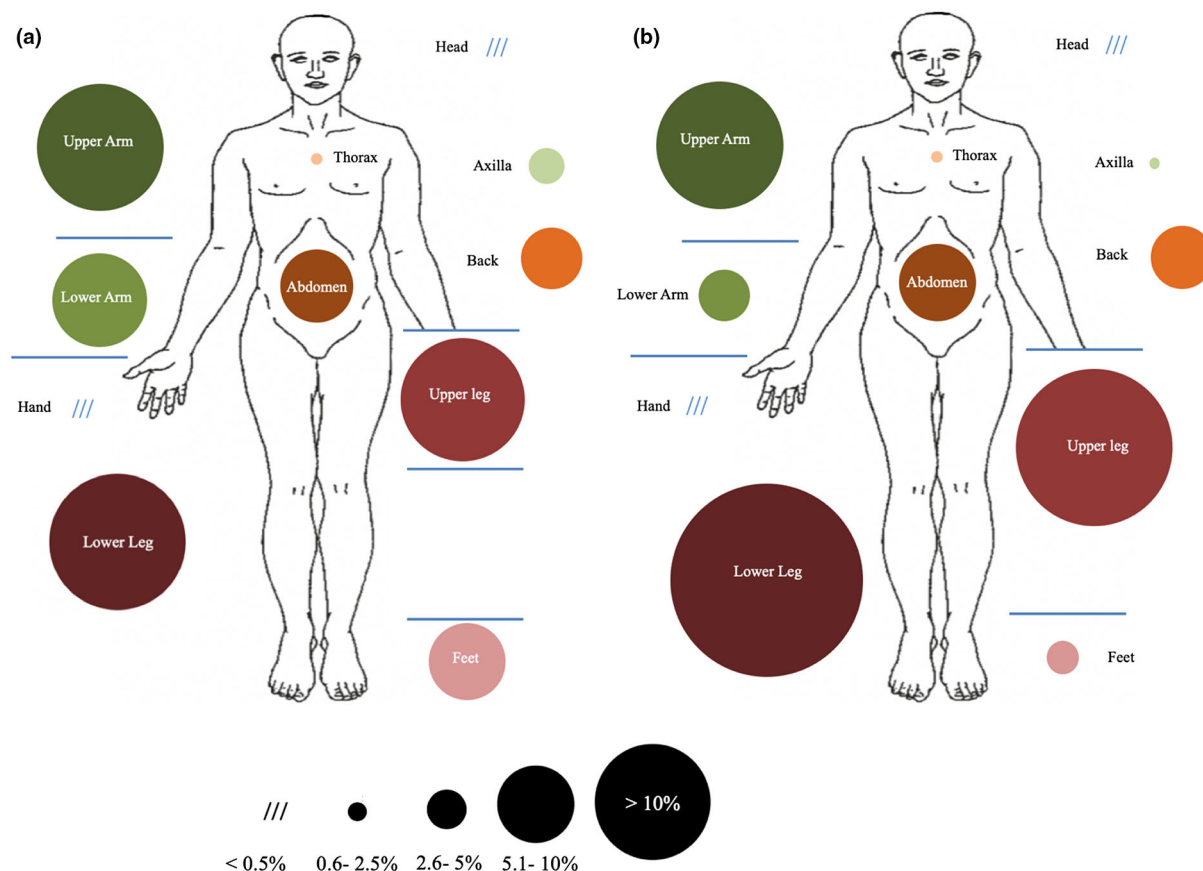


Figure 6 Comparison of topographical distribution of all acute tick-borne lesions^a (a) and all hyperpigmented and hypopigmented lesions^b (b) at baseline. ^aTotal number of acute lesions: 1,070 in 158 patients. ^bTotal number of chronic lesions: 8,444 in 315 patients

Discussion

Our field study showed that a high percentage of the population suffered from both acute arthropod reaction and chronic pruritus on primary nondiseased or noninflamed skin. In about half of the cases, pruritus was intense and lasting, which considerably impaired the life quality of affected patients, including sleep disturbances and their sequela. Patients felt ashamed because of the cosmetic appearance of multiple lesions, which they consequently covered with long clothing.

The clinical, epidemiological, and histopathological observations were compatible with a primary arthropod reaction as a result of numerous and repeated tickbites and ensuing chronification of several pruritic lesions. It did not present a form of pruritus independent from tick bites, for example, owing to an underlying disease or condition.

Attachment of hard ticks is usually painless.³⁻⁸ In some cases, an ensuing immediate reaction of the host may occur manifesting as acute pruritic papular dermatitis,⁸ but this is not a common or inevitable reaction (in contrast to e.g., most

mosquito bites). There have been single reports of patients presenting multiple pruritic tickbite lesions, in the form of papules²¹⁻²³ and nodules^{24,25} (Southern Kentucky, USA,²¹ Japan,^{22,23} Madras, India,²⁴ and Belize²⁵). Most of the cases were caused by larvae and were initially often misdiagnosed as scabies or pubic lice. In contrast to the high prevalence and persistence in our population, the pruritic reaction in these reports appears to have been temporary and restricted to individual cases.

While the high number of lesions determined in our study population was remarkable in itself, clinical characteristics of tickbite-related chronic pruritic skin diseases have, to our knowledge, not been described before on a population level.

The reasons for the acute and persistent pruritus are not well known. Intense immediate pruritus in conjunction with tick bites is remarkable, as components secreted along with saliva usually inhibit pruritus and pain, thus preventing the host from perceiving the blood feeding tick.³⁻⁷ We can only speculate whether the saliva of the local *Amblyomma cajennense* (*A. cajennense* is a complex encompassing at least six different

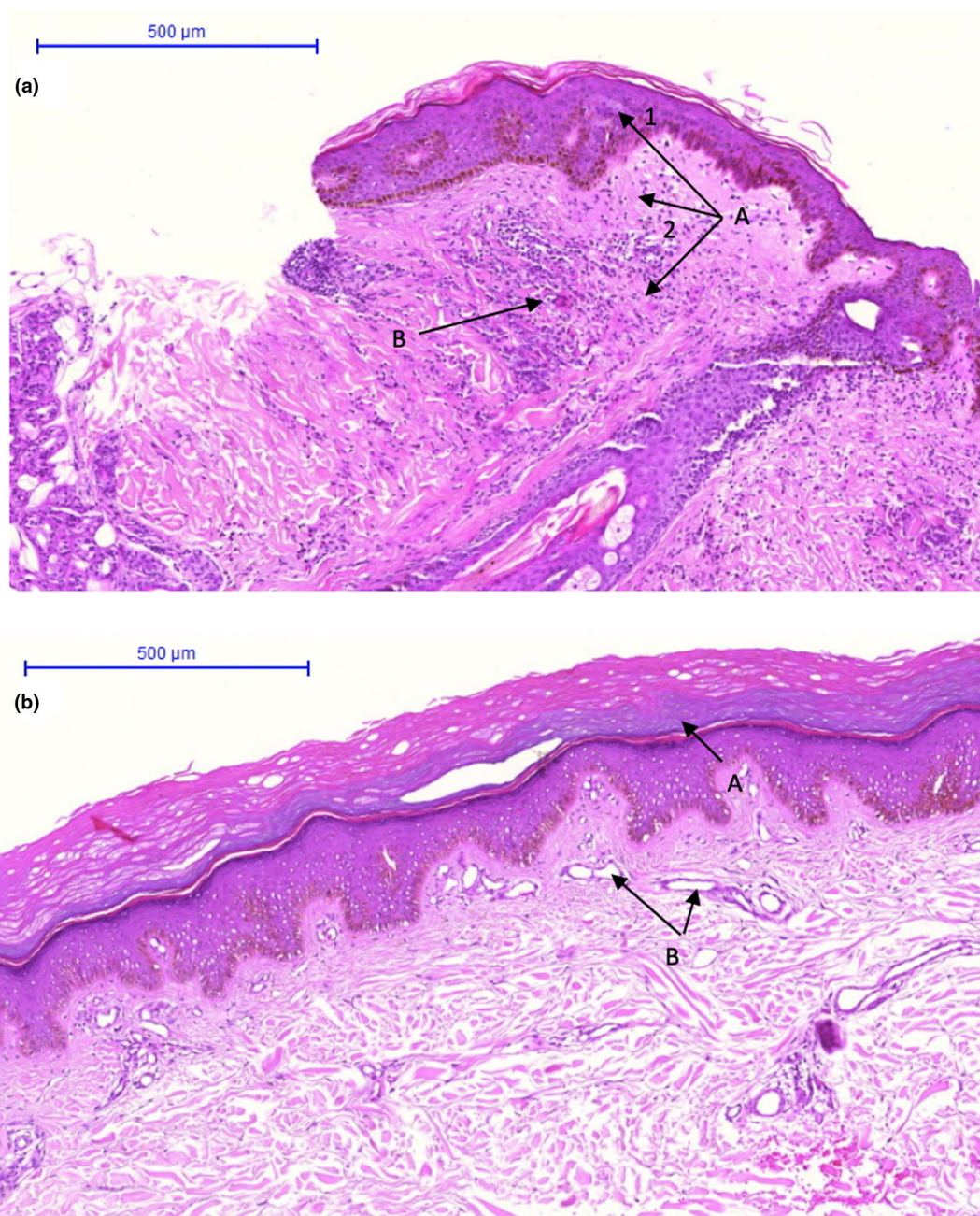


Figure 7 Histopathology of acute (a) and chronic (b) tick-borne dermatitis after hematoxylin and eosin staining (magnification $\times 10$). (a) Acute arthropod reaction with an eosinophilic infiltration in epidermis (A1) and stratum papillare and stratum reticulare of the dermis (A2) and a flame figure (B). (b) Chronic arthropod reaction with a hyperkeratotic and severe acanthotic epidermis (A). Superficial vascular plexus and capillaries are dilated (B)

species,²⁶ of which *Amblyomma patinoi* is present in Colombia and reported to be a main vector of rickettsia²⁷) would contain less anesthetic and itch-suppressing properties than the saliva of other ticks, for example in central Europe. Although this may entail a putative evolutionary disadvantage, because pruritus

eventually disturbs the tick's blood meal, this argument seems less convincing when one considers that livestock are the primary hosts of *A. cajennense* in South America,²⁸ which cannot remove ticks from their body parts as efficiently as affected humans.

A further hypothesis could suggest a genetically determined susceptibility within the rural, formerly isolated, population. However, since the 1% non- "afro-descendent" participants presented similar clinical symptoms as the "Afro-Colombian" patients, this assumption is not well supported.

Yet, the chronic pruritus is likely a result of additional factors. One component is certainly the lasting exposure to repeated tickbites, which provokes a vicious itch-scratch cycle sustaining pruritic nodules, a known etiology for chronic pruritus on primary nondiseased or noninflamed skin.^{16,29,30}

Pruritus could occur as a consequence of an allergic, that is, delayed type hypersensitivity (DTH) reaction and would then begin soon after tickbites in sensitized patients, but this does not explain its cause in the examined population, because the histological picture was not suggestive of a DTH reaction, be it in addition to arthropod reaction or not. Besides, one of the authors (N.W.) – who was never previously exposed to these ticks – also experienced pruritus within hours after he was infested by several larval-ticks. A granulomatous foreign body reaction because of retained mouthparts of ticks could be excluded by virtue of our histological findings.

Rickettsial infestation

The study population showed a remarkably high prevalence of rickettsial seropositivity (79.2%), higher than in studies conducted in northern Colombian regions (25%–41%)^{11,31,32} (IFA cutoff 1/64, 1/128, respectively). However, in our setting no manifest disease was observed or had been reported before. The results may be biased by cross-reactivity among SFG-rickettsial species in IFA.³³

The PCR analysis of the tick samples did not detect rickettsiae. Within the tick samples, most ticks were larvae ($n = 100$). Although the density of rickettsia is usually not as high in mature ticks as it is in larval ticks,^{34–36} our results indicate that at the time of our sampling, larvae were not infected with rickettsiae. Nevertheless, several individuals in the population must have had contact to rickettsiae, and the high prevalence of ticks poses a high-risk potential for endemic rickettsioses.

Conclusion

Exposure to tickbites was remarkably high within the examined communities in southwest Colombia and caused highly symptomatic acute and chronic pruritus, which markedly impaired their quality of life. This is unusual for tick bites. The high prevalence of antibodies against SFG-rickettsiae, which was previously unknown, is an alert. This demands further investigation of the local tick population, its pathogens, and seroprevalences. It is crucial to improve public health measures to prevent tick bites and tick-borne diseases, such as the emergence of rickettsial diseases.

Acknowledgment

We are obliged to the community healthcare workers, especially to Agobardo Caicedo and the personnel of the hospital El Tambo, for their support toward this study. The skillful assistance of Heydi Martínez and Paula Betancourt is greatly acknowledged. We thank KSK-Pharma, Germany, for providing antihistamines (cetirizine/loratadine) free of charge. N.W. received a scholarship from the Roland Ernst Stiftung, Germany. Open access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

References

- 1 Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 897–928.
- 2 Renvoisé A, Mediannikov O, Raoult D. Old and new tick-borne rickettsioses. *Int Health* 2009; **1**: 17–25.
- 3 Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997; **10**: 694–719.
- 4 Wikel SK. System by Ectoparasitic Arthropods host arthropods defenses to their advantage. 1996; 311–320.
- 5 Guo X, Booth CJ, Paley MA, et al. Inhibition of neutrophil function by two tick salivary proteins. *Infect Immun* 2009; **77**: 2320–2329.
- 6 Garcia GR, Gardinassi LG, Ribeiro JM, et al. The sialotranscriptome of *Amblyomma triste*, *Amblyomma parvum* and *Amblyomma cajennense* ticks, uncovered by 454-based RNA-seq. *Parasit Vectors* 2014; **7**: 1–18.
- 7 Kazimírová M, Štibrániová I. Tick salivary compounds: their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; **4**: 1–19.
- 8 Haddad Jr V, Haddad M, Mônica Santos JLCC. Skin manifestations of tick bites in humans. *An Bras Dermatol* 2018; **93**: 251–255.
- 9 Hidalgo M, Orejuela L, Fuya P, et al. Rocky mountain spotted fever, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2007; **13**: 1058–1060.
- 10 Patino L, Afanador A, Paul JH. A spotted fever in Tobia, Colombia. 1937. *Biomedica* 2006; **26**: 178–193.
- 11 Londoño AF, Acevedo-Gutiérrez LY, Marín D, et al. Human prevalence of the spotted fever group (SFG) rickettsiae in endemic zones of Northwestern Colombia. *Ticks Tick Borne Dis* 2017; **8**: 477–482.
- 12 Padmanabha H, Hidalgo M, Valbuena G, et al. Geographic variation in risk factors for SFG rickettsial and leptospiral exposure in Colombia. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2009; **9**: 483–490.
- 13 Krinsky WL. Dermatoses associated with the bites of mites and ticks (Arthropoda: Acari). *Int J Dermatol* 1983; **22**: 75–91.
- 14 Heukelbach J, Wilcke T, Winter B, Feldmeier H, Franklin CB. Epidemiology and morbidity of scabies and pediculosis capitis in resource-poor communities in Brazil. *Br J Dermatol* 2005; **153**: 150–156.
- 15 Wilhelmsson P, Lindblom P, Fryland L, et al. Ixodes ricinus ticks removed from humans in Northern Europe: seasonal pattern of infestation, attachment sites and duration of feeding. *Parasit Vectors* 2013; **6**: 1–11.

- 16 Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, *et al.* European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; **32**: 1059–1065.
- 17 Wiese S, Elson L, Feldmeier H. Tungiasis-related life quality impairment in children living in rural Kenya. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; **12**: 1–13.
- 18 Portillo A, de Sousa R, Santibáñez S, *et al.* Guidelines for the detection of *Rickettsia* spp. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2017; **17**: 23–32.
- 19 Barros-Battesti DAMG. *Garrapatos de importancia médico-veterinaria da região neo-tropical: um guia ilustrado para identificação de espécies*, 1st edn. Sao Paulo Vox: ICCTD-3/ Butantan, 2006.
- 20 Schreiber C, Krücken J, Beck S, *et al.* Pathogens in ticks collected from dogs in Berlin/Brandenburg, Germany. *Parasit Vectors* 2014; **7**: 535.
- 21 Fisher EJ, Mo J, Lucky AW. Multiple pruritic papules from lone star tick larvae bites. *Arch Dermatol* 2006; **142**: 491–494.
- 22 Nakamura-Uchiyama F, Komuro Y, Yoshii A, Nawa Y. *Amblyomma testudinarium* tick bite: one case of engorged adult and a case of extraordinary number of larval tick infestation. *J Dermatol* 2000; **27**(12): 774–777.
- 23 Isohisa T, Nakai N, Okuzawa Y, Yamada M, Arizono N, Katoh N. Case of tick bite with infestation of an extraordinary number of larval *Amblyomma testudinarium* ticks. *J Dermatol* 2011; **38**: 1110–1112.
- 24 Patrick Y. Persistet papules after tick-bites. *Dermatologica* 1973; **147**: 214–218.
- 25 Varma MGR. Ticks (ixodidae) of british honduras. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1973; **67**: 92–102.
- 26 Nava S, Beati L, Labruna MB, Cáceres AG, Mangold AJ, Guglielmone AA. Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum* Koch, 1. *Ticks Tick Borne Dis* 2014; **5**: 252–276.
- 27 Faccini-Martínez ÁA, Costa FB, Hayama-Ueno TE, *et al.* *Rickettsia rickettsii* in *Amblyomma patinoi* ticks, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2015; **21**: 537–539.
- 28 Labruna MB, Kerber CE, Ferreira F, Faccini JLH, De Waal DT, Gennari SM. Risk factors to tick infestations and their occurrence on horses in the state of São Paulo, Brazil. *Vet Parasitol* 2001; **97**: 1–14.
- 29 Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo nodularis and its management. *Dermatol Clin* 2018; **36**: 189–197.
- 30 Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, *et al.* Clinical classification of itch: a position paper of the international forum for the study of itch. *Acta Derm Venereol* 2007; **87**: 291–294.
- 31 Quintero Vélez JC, Osorio L, Uribe A, Muskus C, Rojas C. Eco-epidemiological analysis of rickettsia infection in rural areas from Colombia: a multilevel approach. *Int J Infect Dis* 2017; **53**: 62–63.
- 32 Quintero Vélez JC, Aguirre-Acevedo DC, Rodas JD, *et al.* Epidemiological characterization of incident cases of *Rickettsia* infection in rural areas of Urabá region. Colombia. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; **12**: e0006911.
- 33 Zavala-Velazquez JE, Ruiz-Sosa J, Vado-Solis I, Billings AN, Walker DH. Serologic study of the prevalence of rickettsiosis in Yucatan: evidence for a prevalent spotted fever group rickettsiosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **61**: 405–408.
- 34 Da Silva Costa LF, Nunes PH, Soares JF, Labruna MB, Camargo-Mathias MI. Distribution of *Rickettsia rickettsii* in ovary cells of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille 1806) (Acari: Ixodidae). *Parasit Vectors* 2011; **4**: 222.
- 35 Moore TC, Pulscher LA, Caddell L, *et al.* Evidence for transovarial transmission of tick-borne rickettsiae circulating in Northern Mongolia. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; **12**: 1–13.
- 36 Zanetti AS, Pornwiroon W, Kearney MT, Macaluso KR. Characterization of rickettsial infection in *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) by quantitative real-time polymerase chain reaction. *J Med Entomol* 2008; **45**: 267–275.

- in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; **22**: 106–113.
- 4 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, *et al*. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; **118**: 229–241.
- 5 van der Zeer HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol* 2015; **73**: S23–S26.

Tick bite-associated chronic pruritic lesions in an Afro-descendant population in the Cauca Department, Colombia. II. Epidemiological risk factors

Dear Editor,

Repeated exposure to ticks (*Amblyomma cajennense*) with multiple tick bites resulted in a repeated, irritating pruritic arthropod reaction and in severe chronic pruritus, as we have revealed on the basis of a field survey in three communities in rural Colombia. We examined 509 individuals with 94.5% (95% CI 92–97%) presenting characteristic lichenoid papules and hyper-/hypopigmented nodules on otherwise noninflamed skin associated with numerous tick bites.¹

Since we observed a strong positive correlation between the intensity of chronic pruritus and the number of acute tick bites (fresh papules) (Spearman $\rho = 0.56$, $P < 0.001$), we analyzed the data to identify the epidemiological risk factors for such a

severe tick infestation (>5 papules present) in a resource-poor population. To this end, data of our first cross-sectional survey including 509 examined participants¹ were analyzed using STATA (Version 14, 2015, StataCorp LLC, Texas, USA). Initially, odds ratios and 95% confidence intervals were calculated in a bivariate logistical analysis using presence of a severe tick infestation as a dependent variable. In a second step, for a multivariate logistic regression model, those independent variables that showed a $P < 0.25$ in the bivariate analysis were included in a multivariate logistic regression model.

Most members of the rural population live and work closely with animals.¹

In the multivariate analysis (Table 1), we elaborated the following significant risk factors for the presence of severe infestation: (i) working every day in the fields, (ii) owning animals, (iii) having chickens on the compound, and (iv) being a child <5 years of age had significant higher odds for the presence of severe infestation.

While previous studies on tickborne infections among rural workers in Colombia and Brazil have also found a high risk of tick bites in agricultural workers, they did not mention or focus on an irritating pruritic arthropod reaction.^{2,3}

In our population, exposure to ticks was high for agricultural workers in the maize and manioc fields and on the footpaths to the fields, which explains the higher prevalence of severe

Table 1 Multivariate analysis of risk factors at the individual level ($n = 509$). Dependent variable is the presence of a severe tick bite infestation (>5 lesions)

Characteristics	Severe tick bite infestation (>5 lesions) ^a		
	Adjusted OR (95% CI)	P-value ^b	Global P-value
Sex			0.69
Female	Reference		
Male	1 (0.7–1.7)	0.7	
Age (years)			0.96
<1–5	3.0 (1.3–8.3)	0.017	
6–10	1.7 (0.7–4)	0.2	
11–20	1.3 (0.6–2.7)	0.6	
21–40	1.2 (0.6–2.4)	0.7	
41–60	1.8 (0.8–3.2)	0.2	
>60	Reference		
Work in the fields			0.002
Never/rarely	Reference		
Up to every day	2 0.3 (1.4–3.8)	<0.001	
Animals ^c			0.04
0	Reference		
1–3	1.1 (0.7–1.8)	0.4	
4–7	1.2 (0.6–2.6)	0.5	
≥8	2.3 (1–4.8)	0.04	
Chickens on compound			0.04
Yes	2 (1.1–3.6)	0.03	
No	Reference		

^aMcFadden pseudo $R^2 = 0.06$.

^bStudent's t test.

^cNumber of pigs, horses, and donkeys.

infestation among farm workers compared with individuals who do not regularly work in the fields.

Another risk factor was owning animals. Horses and other animals were observed to be heavily parasitized.¹ A locally endemic tick *A. cajennense* is known to primarily attack horses, but when horses are already heavily parasitized or not available as hosts, the tick seeks other hosts, such as humans, dogs, and other domestic animals,^{4,5} thus explaining why individuals owning animals are at higher risk for a severe infestation with these ticks.

Interestingly, young children under 5 years of age also had higher odds for a severe infestation. Children in the three communities were observed to play between the shrubs and in close proximity with the animals. This led to high exposure to ticks.

While the chronic, severely irritating pruritic arthropod reaction is reason enough to limit tick infestations, another more severe health problem could arise when these ticks become vectors for certain infectious diseases. We could not identify bacteria in ticks,¹ and no severe tickborne diseases have been reported in this area so far; however, in the northern part of Colombia, fatal cases of Rocky Mountain spotted fever have occurred.⁶

This complimentary analysis of epidemiological risk factors for severe tick infestation emphasizes the continuing need for a holistic health approach that includes both veterinary and human health interventions.

At the time of the study in 2017, information handouts were distributed to households and local officials, with advice on tick control and prevention of tick bites such as regular bush and weed control (also within the communities), minimizing close contact with animals, and treating animals according to official local recommendations. Since 2017 tick infestations in humans and the cases of severe chronic pruritus have not been quantified again; however, according to observations of health officials, tick infestation of human environments has slightly decreased, while animals remain heavily infested.

Niklas Weber^{1*}, MD
 Julian Trujillo-Trujillo², MSc
 Jürgen Krücken³, Dr. rer. nat
 Felipe Castillo⁴, MSc
 Hermann Feldmeier⁵, MD, PhD
 Cord Sunderkötter^{1,6}, MD

¹Department of Dermatology and Venereology, University Hospital Halle, Halle, Germany

²Ministry of Health and Social Protection of Colombia, Bogotá, Colombia

³Institute for Parasitology and Tropical Veterinary Medicine, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

⁴Secretaría de Salud Cauca, Popayan, Colombia

⁵Institute of Microbiology and Hygiene, Charité-

Universitätsmedizin, Berlin, Germany

⁶Department of Translational Dermatoinfectiology, University of Münster, Münster, Germany

*E-mail: niklasweber@posteo.de

Conflict of interest: None.

Funding source: None.

doi: 10.1111/ijd.16632

References

- 1 Weber N, Trujillo-Trujillo J, Krücken J, Michl C, Hidalgo ME, Appræz-Ippolito G, et al. Tickbite-associated chronic pruritic lesions in an Afro-descendant population in the Cauca Department, Colombia. I. Clinical features and impact on health. *Int J Dermatol*. 2020;**59**(12):1491–501.
- 2 Quintero Vélez JC, Osorio L, Uribe A, Muskus C, Rojas C. Eco-epidemiological analysis of rickettsia infection in rural areas from Colombia: a multilevel approach. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2017;**53**:62–3. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216313765>
- 3 Serra-Freire NM. Occurrence of ticks (Acari: Ixodidae) on human hosts, in three municipalities in the State of Pará, Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2010;**19**(3):141–7.
- 4 Labruna MB, Kerber CE, Ferreira F, Faccini JLH, De Waal DT, Gennari SM. Risk factors to tick infestations and their occurrence on horses in the state of São Paulo, Brazil. *Vet Parasitol*. 2001;**97**(1):1–14.
- 5 Aragão HDB. *Ixodidas brasileiros e de alguns países limítrofes*. Vol 31. Rio de Janeiro: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz; 1936. p. 759–843.
- 6 Quintero-Velez JC, Cienfuegos-Gallet AV, Quintero LO, Usuga AF, Cifuentes S, Solari S, et al. Epidemiology of rickettsial infection in the municipality of Uramita, Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;**105**(4):1013–23.

Diagnostic methods for severe cutaneous adverse drug reactions by inpatient dermatologists

Dear Editor,

Early recognition of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) is paramount in preventing potentially life-threatening sequelae. The variability of clinical patterns poses a diagnostic challenge. Diagnostic criteria have been proposed but may be underutilized.¹

We sought to better understand the diagnosis of SCARs, including Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/DIHS), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Our survey included a list of clinical features and diagnostic tools which dermatologists were asked to choose from according to their typical management practices.

Members of the Society of Dermatology Hospitalists (median clinical experience of 9 years, IQR 7–11.5 years) participated in a cross-sectional assessment of clinical features and diagnostic

Erklärungen

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Berlin, den 31.01.2025

Niklas Weber

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Niklas Weber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zeckenassoziierte Dermatosen in einer Afro-Kolumbianischen Bevölkerung im ruralen Kolumbien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 31.01.2025

Niklas Weber

Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Hermann Feldmeier sowie meinem Doktorvater Prof. Cord Sunderkötter für ihre konstruktive Betreuung und Förderung aussprechen. Durch ihr außerordentliches Engagement konnte diese Studie erst konzipiert und schließlich realisiert werden. Mein Dank gilt zudem der Bevölkerung in Quilcacé, La Alianza und Cabuyal, die mich so herzlich aufgenommen und mich regelmäßig mit dem Megafon zum Mittagessen gerufen haben, ohne sie wäre diese Forschungsarbeit nicht möglich gewesen. Des Weiteren möchte ich Julian Trujillo Trujillo von der Abteilung für vernachlässigte Tropenerkrankungen im kolumbianischen Gesundheitsministerium für seine pragmatische Unterstützung zu jeder Zeit der Datenerhebung danken. Auch sei den verschiedenen Freund*innen und meiner Familie für die enge Begleitung und Stütze gedankt.