

Lyme Borreliose

Klinik, diagnostik og behandling

Forfattere

*Ram B. Dessau,
Jette M. Bangsborg,
Tove Ejlertsen,
Klaus Hansen,
Anne-Mette Lebech,
Christian Østergaard*

Forfattergruppen er nedsat af Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi, Dansk Selskab for Infektions medicin og Dansk Neurologisk Selskab

1. Udgave August 2006

Copyright Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi, Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Neurologisk Selskab

Må frit benyttes til ikke-kommercielle formål som undervisning eller personligt brug.

På betingelse af at

- 1) Denne Copyright notits ikke fjernes
- 2) Reference til den originale URL www.ugeskriftet.dk angives
- 3) Teksten må ikke ændres eller reproduceres uden skriftlig tilladelse.

Der kan forekommer opdateringer, når forfattergruppen skønner der er væsentlige nyheder

Korrespondance til til Ram Dessau: ram.dessau@dadlnet.dk

Indholdsfortegnelse	
Sammenfatning	3
Indledning.....	3
Ætiologi og patogenese	3
Bakterien.....	3
Vektor og den zoonotiske cyklus.....	4
Patogenese.....	5
Klinisk epidemiologi	6
Klinik ved Lyme borreliose.....	7
Kliniske karakteristika	7
Dermatoborreliose.....	8
Erythema migrans	8
Borrelia lymfocytom.....	9
Acrodermatitis chronica atrophicans	9
Neuroborreliose.....	10
Tidlig neuroborreliose.....	10
Kronisk neuroborreliose.....	11
Borreliose i øjne og indre øre.....	11
Borrelia carditis.....	11
Borrelia artrit.....	11
Graviditet	12
Post Lyme syndrom	12
Frygt for Lyme borreliose	12
Laboratoriediagnostik	12
Direkte metoder.....	13
Indirekte metoder	14
Serologisk diagnostik.....	16
Intratekal antistof produktion.....	17
Prædiktiv værdi	18
Hvornår er det relevant at ordinere borrelia serologi ?	19
Forebyggelse	22
Sammenfattende anbefalinger om profylakse ved flåtbid:	23
Behandling	24
<i>In vitro</i> resultater og dyremodeller.....	24
Kliniske studier	24
Valg af behandling	27
Diagnosekodning og anmeldelse	28
Forkortelser	29
Litteratur	30

Sammenfatning

Nu godt 20 år efter at Lyme borreliose blev beskrevet som en samlet klinisk og ætiologisk enhed bringes oversigtartikel målrettet til danske forhold. Der er valgt en opdeling i hovedpunkter med sygdommens naturhistorie (agens, epidemiologi og klinik), diagnostik, behandling samt kodning efter sygdomsklassifikation. De klinisk relevante hovedbudskaber er sammenfattet i:

- Kliniske manifestationer af Lyme borreliose ordnet efter stadie og organsystem (Tabel 2 side 7)
- Hvornår er det relevant at ordinere borrelia serologi ? (Side 19)
- Valg af behandling ved infektion med *Borrelia burgdorferi s.l.* (side 27)
- Diagnosekodning og anmeldelse (side 28)

Indledning

Lyme borreliose (LB) er den hyppigste humane spirokæte infektion i Danmark og sygdommen er en del af de daglige differentialdiagnostiske overvejelser. Det kliniske billede er varieret og omfatter tilstande indenfor dermatologi, neurologi, reumatologi og kardiologi.

Det ætiologiske agens til LB har nu været kendt i næsten 25 år. Spirokæten blev isoleret fra en skovflåt art af den amerikanske zoolog Willy Burgdorfer i 1982. Efterfølgende fandtes spirokæten at være det fælles ætiologiske agens til en række sygdomsmanifestationer som erythema migrans (EM), acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), artrit og Bannwarts syndrom som havde været beskrevet i europæisk litteratur hver for sig så tidligt som 1883 (1-5).

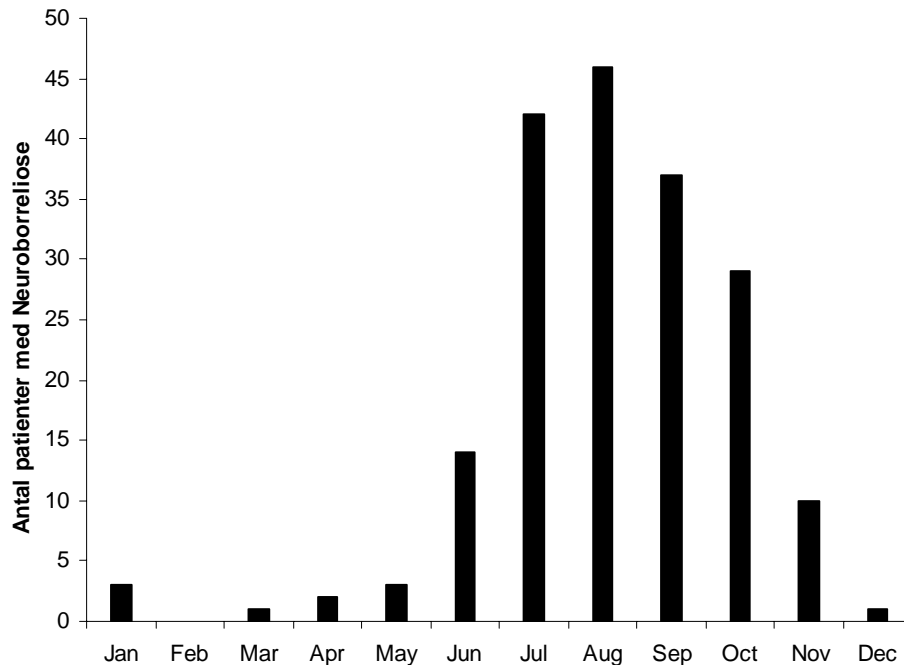
Ætiologi og patogenese

Bakterien

Borrelia burgdorferi sensu lato (Bbsl) er ætiologisk agens til Lyme borreliose. Bbsl er en samlebetegnelse for mindst 11 forskellige species, hvor *B. afzelii*, *B. burgdorferi sensu stricto* og *B. garinii* er sikkert humanpatogene. I USA findes udelukkende *B. burgdorferi s.s.* I Europa findes alle 3 species. *B. valaisiana* er muligvis patogen og *B. lusitaniae* er kasuistisk beskrevet som årsag til EM(6). De øvrige species er isolerede fra skovflåter, men synes ikke at have humanpatogen betydning. *B. burgdorferi* er en gramnegativ, proptrækkerformet, bevægelig, mikroaerofil stav 0,2-0,5µm i diameter og 8-30µm lang (<http://www.oeghmp.at/eucalb/images/leafbor.jpg>). Genomet er forholdsvis lille med 1,5 millioner basepar fordelt på et større lineært kromosom og et antal lineære og cirkulære plasmider. Genomet udmærker sig ved at have et stort antal gener som koder for lipoproteiner. Disse proteiner udtrykkes differentieret og hjælper bakterien til at tilpasse sig forskellige miljøer i pattedyr og i arthropoder. Denne vekslende ekspresion af overflade antigener hjælper også bakterien til at migrere fra flåten til pattedyrsværten og undvige værtens humorale immunitet og dermed overleve i værtsorganismen (7,8). Nogle af disse antigener er først karakteriseret i de senere år, da de nok udtrykkes in vivo, men ikke på dyrkede bakterier (9). Derimod er der relativt få gener til det øvrige stofskifte, hvorfor bakterien er afhængig af værtsorganismen for en del næringsstoffer og skal dyrkes på et komplekst medium (10). Bbsl kan derfor ikke overleve frit i naturen men skal passere direkte mellem værtsorganismer.

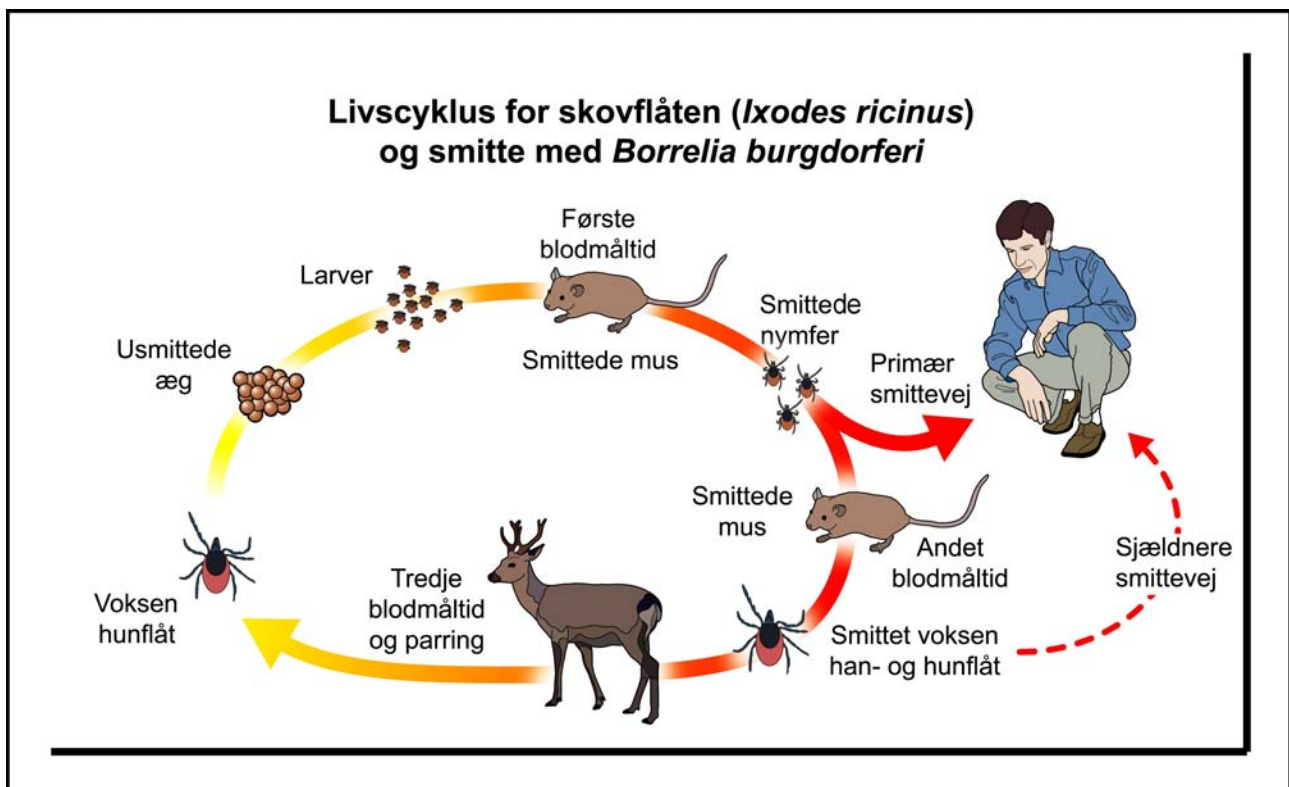
Vektor og den zoonotiske cyklus.

LB er en zoonose og mennesket er en tilfældig vært. Flåten er aktiv fra tidligt forår til sent efterår. Den typiske årstids variation for flåten afspejler sig i forekomsten af human sygdom (Figur 1).



Figur 1. Årstidsvariation af patienter med neuroborreliose (11).

Bbsl overføres ved bid af skovflåten. Skovflåten gennemlever en 3-årig livscyklus, hvor den udvikler sig fra æg over larve og nymfe til den voksne flåt. For hvert stadium kræves et blodmåltid. Reservoiret er overvejende hjortevildt, såsom de talstærke rådyr og desuden små gnavere, specielt mus. Infektionsraten varierer geografisk, og fra år til år. I Europa er ca. 5-20% af flåterne inficeret med Bbsl. Nymfe stadiet er hovedansvarlig for overførsel af Bbsl til mennesker, da det dominerer talmæssigt, og fordi nymferne ofte bliver overset (størrelse på 1-2 mm). Flåten skal suge blod i 24 timer, før der er betydende risiko for at den overfører Bbsl til værtsdyret. Spirokæterne findes i flåtens tarmsystem. Via temperatur ændringer i tarmen under et blodmåltid aktiveres spirokæterne til at vandre til flåtens spytkirtel, hvorfra overførsel kan finde sted. Derfor anbefales det at fjerne flåter hurtigst muligt. Selve flåtbidet, der er smertefrit, efterfølges ofte af en let eleveret, kløende evt. misfarvet lokalreaktion på få mm.



Figur 2. Livscyklus for *Ixodes* sp. og typiske værter

Bbsl er påvist i en række beslægtede *Ixodes* flåter, men kun 4 arter er fundet i stand til at overføre smitte til mennesker, mens resten er bærere eller har betydning for overførsel af Bbsl mellem dyr i naturen. Selv indenfor den enkelte species er der genetisk variation i evnen til at overføre smitte. I Europa er den væsentligste vektor *Ixodes ricinus*, i mindre grad *I. persulcatus* som dominerer i Asien. I det østlige USA er vektoren *I. scapularis* og i det vestlige USA *I. pacificus*. Der er mange faktorer som bestemmer forekomsten af flåter i naturen såsom den lokale fauna, relativ fugtighed, temperatur, årstid, rådyr og musebestand (12-15). Der er fundet korrelation mellem forekomsten af neuroborreliose, flåtkoncentration og rådyrbestand fordelt på de danske amter (13). I Danmark fandtes 5% af nymfer og 6% af voksne flåter inficeret med Bbsl i passende biotoper 35 forskellige steder i hele landet. Der er fundet lokal stor variation i infektionsraten til op mod 50% forskellige steder i Europa (16-21).

Patogenese

Lyme borreliose synes primært at berøre mennesker, mens de naturlige reservoir af værter i naturen, såsom rådyr, mus og fugle formentlig enten ikke udvikler sygdom (22), eller kun mild sygdom, som ikke kan erkendes.

Efter inokulation i værtens subcutis sker der en spredning og opformering. Bbsl er en ekstracellulært levende mikroorganisme. Bbsl har en evne til at binde sig til collagenstrukturer og glucosaminoglycaner. Bbsl er komplement resistent ved at binde sig til værtens komplement kontrol proteiner. Bbsl binder værtens plasminogen, som omdannes til plasmin, et stærkt proteolytisk enzym som kan nedbryde fibrin og fibronectin (ekstracellulær matrix). Dette bidrager til spredningen af Bbsl og den forholdsvis imponerende patogene effekt i forhold til et meget lille antal mikroorganismer i vævet.

Den store variabilitet i sygdomsmanifestationerne forklares hypotetisk ved at dette komplekse samspil mellem bakterien og værten er styret af variationer i begge genotyper, og dermed variationer i organotropisme. Dermatoborreliose er primært associeret med *B. afzelii*, mens *B. garinii* oftest fremkalder neuroborreliose. I visse tilfælde etableres livslange infektioner (fx ACA) på trods af et stærkt humoralt og cellulært immunrespons, men det er ikke klart belyst hvordan Bbsl kan persistere. Dette er vanskeligt at studere, da bakterier opformeret i kultur udtrykker andre antigener end ved naturlig infektion af værtsens væv. Andre hypoteser er, at der fra flåten overføres en heterogen population hvor nogle subpopulationer kan overleve ved at nedregulere især OspA og C antigener. Bakterien kan dermed variere sine overflade antigener, eller som nævnt undgå komplement ved at "pakke sig ind" i værtsproteiner. Men bakterien kan også udnytte immunhæmmende proteiner fra flåtens spytkirtel. Det er nylig vist (23,24) at OspC (outer surface protein C) stimulerer en receptor i flåtens spytkirtel så mængden af Salp15 i flåtens spyt opreguleres. Salp15 er et protein der inhiberer antistofresponsen til fremmede antigener i mus, ved at hæmme CD4+ betinget T-celle aktivation. Salp15 bindes til OspC. Bb coated med Salp15 giver en øget bakteriemængde i mus flere uger efter inoculation, specielt også i mus der var immune efter tidligere borrelia infektion. Man har kunnet hæmme borrelia infektionen i mus når musene blev inficeret med Salp15 depleterede flåter. Resultaterne tyder på at Bb låner en praktisk "regnfrakke" fra flåten. Der opdages stadig nye facetter af det komplekse patogenetiske samspil mellem flåt, vært og bakterie og mange detaljer er ikke belyst endnu. Billedet kompliceres yderligere af stor genetisk og geografisk variation. Det er typisk at molekylær biologiske detaljer som fx op- og nedregulering af overfladeproteiner ikke altid kan genfindes med fx andre stammer af Bbsl. For yderligere detaljer henvises til (7,25).

Sammenfattende er Bbsl en bemærkelsesværdig unik mikroorganisme idet en stor del af de proteinkodende gener ikke genfindes hos andre organismer. Der er meget få bakterieceller i den inficerede vært, og alligevel kan Bbsl udløse udtalte patologiske reaktioner samt kroniske infektioner. Samspillet mellem Bbsl, flåter, mennesker og andre værter er præget af stor diversitet.

Klinisk epidemiologi

Borreliose er konstateret i tempererede områder i Nordamerika, Europa og Asien helt over til Japan, men ikke i Australien, Afrika eller Latinamerika (26). Incidensen af EM i Danmark er ikke kendt, men incidensen af NB i Danmark er omkring 3 per 100.000 indbyggere per år (11). I det sydlige Sverige (Tabel 1) er incidensen af Lyme borreliose fundet til 69 (27) (28) og omkring Würzburg i Tyskland 111 per 100.000 (29). I Holland er incidensen af erythema migrans i almen praksis 43 per 100.000 (30) i et prospektivt klinisk survey. Seroprævalensen blandt bloddonorer i Europa svinger fra omkring 2% i Danmark op til omkring 10% i højendemiske områder. Hos risikogrupper som skovarbejdere og landbrugere og i visse højendemiske områder kan op imod 40% være seropositive (31). Disse forskelle kan dog skyldes valg af kliniske definitioner og cut-off niveau i de serologiske assays. Formentlig vil kliniske surveys ofte overdrive incidensen af LB. I den sydsvenske undersøgelse (27) er incidensen af neuroborreliose 11 per 100.000, men mange af de 235 patienter (Tabel 1) er ikke lumbalpunkteret, 116 havde fået påvist forhøjet celletal og kun hos 69 var der påvist intrathekal antistofproduktion. Hermed kan den sydsvenske incidens af Neuroborreliose måske alligevel ligne den danske. Udfra en undersøgelse i det sydøstlige Sverige (32) kan estimeres 1578 skoveksponeringstimer per klinisk tilfælde af borreliasygdom i et højendemisk område hvor omkring 20% af flåterne er inficerede, og 21% af befolkningen er IgG positive (33). Karakteristisk er mange borrelia studier udført i områder med høj forekomst. Det må antages, at risikoen er væsentligt lavere for den store del af den danske befolkning, som bor i byer eller intensivt dyrkede områder. Der er beskrevet forskelle i hyppigheden af de kliniske manifestationer i Europa og USA, og det er vigtigt at være opmærksom på dette, når man læser litteraturen fra USA. Som anført findes i USA udelukkende *B. burgdorferi* s.s., og der beskrives hyppigere forekomst af borrelia arthritis (15),

medens asymptomatiske serokonversioner er ifølge litteraturen sjældnere (34-37). Om dette er rigtigt, kan dog diskuteres, da der i endemiske områder af USA kan være en rimelig høj seroprævalens i befolkningen (38). Selvom alle species kan fremkalde alle kliniske variationer af borreliose er *B.afzelii* er oftest associeret med EM og ACA mens *B. garinii* hyppigst påvises hos patienter med neuroborreliose (28). *B.burgdorferi* s.s. er sjældnere i Europa(15,28,39) end i USA.

Tabel 1. Fordeling af kliniske manifestation baseret på klinisk indberetning af Lyme borreliose i det sydlige Sverige (27) hos 1471 patienter. En del patienter har mere end et symptom. Inddelingen svarer til EUCALB case definitions (15)

	Antal (%)
Erythema migrans	1139 (77)
Tidlig neuroborreliose	235 (16)
Kronisk neuroborreliose	0
Artrit	98 (7)
Acrodermatitis	47 (3)
Lymfocytom	41 (3)
Carditis	7 (<1)

Klinik ved Lyme borreliose

Kliniske karakteristika

I lighed med syfilis kan Lyme borreliose udvikle sig i stadier med affektion af forskellige organsystemer (Tabel 2). Det kliniske spektrum rækker fra asymptomatisk infektion til kroniske tilstande.

Tabel 2. Kliniske manifestationer af Lyme borreliose ordnet efter stadium og organsystem

Stadieinddelingen er vejledende og vil variere individuelt mht. inkubationstid og sygdomsvarighed. Sygdomsforekomsten er faldende fra øverste venstre hjørne og mod nederste højre hjørne.			
Organsystem	Tidlig infektion		Sen infektion
	Lokaliseret (stadie 1) Inkubationstid 3-30 dage, hyppigst omkring en uge.	Dissemineret (stadie 2) Inkubationstid 1 uge til nogle måneder.	Persisterende (stadie 3) Langvarig sygdom som optræder måneder til få år efter flåtbid.
Hud	Erythema migrans (EM)	Multipel EM Lymfocytom	Acrodermatitis chronica atrophicans
Nervesystemet		Neuroborreliose	Kronisk neuroborreliose
Bevægeapparatet (relativt sjælden i Europa)		Artrit	Kronisk artrit
Hjerte		Kardit med overledningsforstyrrelse (AV – blok)	
Andre organsystemer: øjne, ører, lever, nyrer, urogenitalt		Kasuistisk beskrevet og diagnosen er tvivlsom	

Dermatoborreliose

Erythema migrans

EM er den tidlige og lokaliserede infektion udgående fra flåtens bidsted (40-43). Efter en inkubationstid på få dage til uger fremkommer et velafgrænset, makulært eller annulært erytem, som breder sig langsomt fra bidstedet over uger til måneder og der opstår en central opklaring. Udbredelsen kan være fra få cm til 1 m i diameter. Intensiteten er varierende, erytemet kan være højrødt eller ganske svagt. Erytemet er hos ca. 50% smertende og dysæstetisk, og kan ledsages af influenzalignende almentsymptomer. Selve flåtbidet efterlader ofte en lokal blårød misfarvet få mm stor papel. Et EM bør være over 5 cm i diameter eller voksende over nogle dage, før den kliniske diagnose er sikker. EM kan findes over hele kroppen, men ses hos voksne ofte i armhule, lyske, knæhase eller andre steder hvor huden er tynd og fugtig. Hos børn er hovedet(27) ofte afficeret. 90% af alle EM heler spontant uden sequelae, mens 10% progredierer til en stadie 2 infektion. Differential diagnoser er kutane mykoser, erysipelas og granuloma annulare. Diagnosen er klinisk, idet kun 60% udvikler specifikke borrelia-antistoffer. Der er beskrevet en dissemineret form for EM kaldet multipel EM, hvor der udover det oprindelige bidsted ses flere EM læsioner andre steder på kroppen.



Figur 3. Erythema migrans. Fra www.danderm.dk med tilladelse



Figur 4. Multipel erythema migrans, fra Svend Ellermann-Eriksen med tilladelse.

Borrelia lymfocytom

Borrelia lymfocytom eller *Lymphadenosis benigna cutis* (LABC) kendetegnes ved en smertefri blåviolet tumor-lignende hudinfiltration. Inkubationstiden for LABC er uger til måneder efter flåtbid. Incidensen i Danmark kendes ikke. LABC kan optræde som primærmanifestation eller opstå tæt ved et tidligere eller samtidigt EM, hos børn ofte på øret og hos voksne ofte på brystvorten. Biopsi viser tæt lymfocytær infiltration. Diagnosen kræver histologi da en vigtig differential diagnose er lymfom. Hos børn med typisk lokalisation på øreflippen er histologi ikke nødvendig. Diagnosen understøttes af positiv serologi, ledsagende eller anamnestisk EM og terapirespons. Læsionen heler spontant, men ophelingen kan vare måneder. Denne manifestation er ikke associeret med *Borrelia burgdorferi sensu stricto* og er ikke beskrevet i USA (1,40,41,44).

Acrodermatitis chronica atrophicans

ACA er den hyppigste form for kronisk borreliose (40,41,44,45). Der er skønnet over 50 tilfælde om året i Danmark. ACA kan udvikle sig efter et EM med en latenstid på 6 måneder til flere år og ses hyppigst hos ældre kvinder. Sygdommen debuterer med et svagt udslet, som langsomt udvikles til blåviolet misfarvning og hævelse hyppigst på extensor siderne af ekstremiteterne såsom håndryg, fodryg, underben og albue. Læsionerne breder sig og kan være både unilaterale og bilaterale. Neurologisk kan ses en mild perifer aksonal polyneuropati med nedsat sensibilitet, smerter og dysæstesi. Der er ingen CNS affektion. Efter en mangeårig inflammatorisk fase indtræder en sen atrofisk fase. Levende spirokæter kan dyrkes fra læsionerne, selv efter mangeårig sygdom og det vides ikke om ACA kan remittere spontant. Patologisk findes i subcutis massiv perivaskulær lymfocytinfiltration med mange plasmaceller. Diagnosen stilles på det kliniske billede, høje IgG antistofværdier i serum og histologi. Differential diagnoser er kronisk venøs insufficiens, lokaliseret sklerodermi og rheumatoid artrit med noduli.



Figur 5. Acrodermatitis chronica atrophicans. Fra www.danderm.dk med tilladelse.

Neuroborreliose

Tidlig neuroborreliose

I 2003-4 blev der anmeldt knap 100 tilfælde om året af NB i Danmark(46). Det reelle antal diagnosticerede tilfælde er nok omkring 150 tilfælde årligt svarende til en incidens omkring 3/100.000 indbyggere.

Kardinalsymptomerne ved NB (stadie 2) er radikulære smerter og/eller pareser(11,41). Smerterne beskrives som zoster lignende af fluktuerende karakter med radierende præg. Dage til få uger efter smertedebut ses hos ca. 60-70% af patienterne neurologiske udfald. Hyppigst er kranienerve pareser, især uni- og bilateral perifer facialisparese. Isoleret parese af ekstremiteterne ses hos ca. 20%. Børn er oftere meningealt prægede med hovedpine og febrilia. Ved mistanke om NB skal der foretages lumbalpunktur, da diagnosen sikres ved påvisning af lymfocytær pleocytose i spinalvæsken (typisk $100-400 \times 10^6$ celler/l) og intratekal borrelia specifik antistofsyntese. Påvisning af specifikke antistoffer i cerebrospinalvæske (CSV) er både mere sensitiv og mere specifik end påvisning af antistoffer i blodet. Patienter med NB kan være seronegative op til 6-8 uger efter debut af neurologiske symptomer. Ved klinisk mistanke om NB og fund af pleocytose i CSV bør antibiotisk behandling påbegyndes, også inden antistofsvar foreligger.

NB vil langt hyppigst være selvlimiterende i løbet af 3-6 måneder.

Tabel 3. Diagnostiske kriterier for neuroborreliose. Er disse kriterier ikke opfyldt har patienten næppe NB. Nogle patienter kan dog mangle intratekal antistofproduktion de første 2-3 uger. I så fald overvejes relumbalpunktur. Ved klinisk sygdom over 3 måneder vil negativ IgG i serum rimeligt sikkert kunne udelukke borrelia sygdom.

Klinik	Spinalvæskefund	Antistoffer	
		Perifer	Intratekal
Neurologiske symptomer under 3 måneders varighed	Pleocytose $> 10 \times 10^6/l$	pos eller neg	pos IgG eller IgM
Kronisk neurologiske symptomer	Pleocytose $> 10 \times 10^6/l$	pos IgG	pos IgG i høj titer

Kronisk neuroborreliose

KNB defineres som symptomer og CSV-inflammation i mere end 6 måneder. Uden behandling vil KNB progrediere med parenkymatøs CNS affektion. KNB er sjældent, i Danmark findes 1-2 tilfælde om året(11).

Diagnosen stilles ved positiv perifer og intratekal serologi. Der er beskrevet 8 danske tilfælde med langsomt progredierende myelopati begyndende med ataksi, spastisk blæreparese og herefter mild til moderat spastisk para- eller tetraparese. Seks patienter havde progredierende sensorineuralt høretab. Kontinuerlig hovedpine og milde til moderate almen symptomer fandtes hos seks patienter. Ved KNB kan ses et langsomt progredierende bilateralt perceptivt høretab (nervedøvhed).

Borreliose i øjne og indre øre.

Borreliose i relation til inflammatorisk sygdom i ydre og indre øje samt som årsag til unilateral døvhed og vestibulær dysfunktion er beskrevet kasuistisk i litteraturen (47,48). Der er ikke vist nogen klar ætiologisk sammenhæng i disse arbejder. Hvis borrelia sygdom i øjne og ører findes, er det sjældent og er en udelukkelses diagnose. Hvis behandling forsøges, må anden udredning og diagnostik ikke forsømmes i mellemtiden.

Borrelia carditis

BC optræder som oftest 2-4 uger efter primærinfektionen (49) og diagnosticeres relativt sjældent (41,50). Den sande forekomst er formentlig undervurderet. Karakteristisk er bradyarytmier med fluktuerende 1.-3. grads AV- blok. Klinisk ses kortåndethed eller synkope. Kan være akut livstruende og patienter skal indlægges til monitorering og pacemakerberedskab.

Det spontane forløb er relativt kortvarigt, komplet AV-blok varer få dage til en uge, men påvirkning af hjertet kan vare op til 6 uger. Diagnosen stilles ved hjertepåvirkning hos en patient med nylig eller aktuel erythema migrans. BC bør altid mistænkes hos yngre patienter med tegn til AV –blok. Diagnosen understøttes af Bbsl specifikke antistoffer i blodet. Antistofundersøgelse bør gentages da konvertering fra IgM til IgG reaktivitet bekræfter diagnosen. Der er ingen evidens for udvikling af kronisk hjertesygdom.

Borrelia artrit

Dette er en meget vanskelig diagnose. BA er karakteriseret ved en mono-oligo artrit, der involverer de store led, især knæet. Det typiske billede består af evt. recidiverende episoder af smerter og synovit med objektiv hævelse af leddet (41). BA er den dominerende form for systemisk Lyme borreliose i USA. I Europa er den langt sjældnere, og der foreligger ingen større serier, der tillader konklusion om incidens, forløb eller terapierespons. Incidens i Danmark kendes ikke. Det er fortsat uafklaret, om manifestationen opstår på reaktiv eller infektiøs basis. Diagnosen er vanskelig, fordi symptomer og objektive fund ikke adskiller sig fra andre reaktive artritter. Påvisning af forhøjede IgG antistoffer i serum understøtter en klinisk mistanke om BA og ledpunktur viser inflammatorisk ledvæske med leukocytter. En sikker diagnose kan næppe stilles, hvorfor terapi ofte må gives blot på mistanken. Det anbefales kun at udføre borrelia serologi, når der er objektiv hævelse af et større led og anamnesticke oplysninger, som tyder på borrelia infektion. I et hollandsk studie (51) blev 102 konsekutive reumatologiske patienter rangordnet i 4 grupper uden kendskab til det serologiske resultat. I denne undersøgelse anbefales det, kun at udføre borrelia serologi når der er andre indicier på Lyme borreliose som fx EM. Et lignende dansk arbejde (52) fandt 6 ud af 126 patienter IgG positive; også her var knæet det afficerede led. I begge studier er patienterne henvist til sygehus ambulatorium og derfor ikke repræsentative for patienter set i almen praksis eller ved første kontakt i reumatologisk speciallægepraksis. Hos 187 danske patienter med NB fandtes 2(1%) med

artrit(11). Hvis sygdommen har varet 3 måneder og patienten ikke har IgG antistoffer, kan BA udelukkes.

Graviditet

Tidlige kasuistiske rapporter viste fosterdød med borrelia infektion i graviditeten som mulig årsag (53,54). I større kontrollerede undersøgelser af EM hos gravide, positive borrelia antistoffer hos gravide mødre eller i navlesnorsblod er der ikke fundet øget hyppighed af sygdom hos fostret eller den nyfødte (55-59). Således skal gravide patienter med mulig Lyme borreliose diagnosticeres og behandles på samme måde som andre patienter, og man skal være opmærksom på de sædvanlige forsigtighedsregler ved antibiotisk behandling af gravide.

Post Lyme syndrom

Hos patienter behandlet for Lyme borreliose ses langt overvejende fuld restitution (60-62). Forekomst af tilbagefald med behov for gentagne antibiotika kure er tvivlsom. Efter relevant behandling klager nogle få patienter over vedvarende subjektive symptomer især muskulo-skeletale smerter, træthed – et syndrom der i litteraturen refereres til som ”post Lyme syndrom”. Der er ingen evidens for aktiv persisterende infektion, og disse patienter skal behandles symptomatisk. Der er ingen holdepunkter for, at yderligere evt. langvarig antibiotika behandling har effekt (63) hos patienter med ”post Lyme syndrom”. Tværtimod kan en sådan behandling have fatale følger(64-68), og fastholde patienten i en fejldiagnose.

Diskussioner om behandlingssvigt efter velgennemført standardbehandling tilbagevises af et studie publiceret i 2001(66), hvor massiv antibiotisk behandling ikke havde bedre effekt end placebo på langtidsgener hos patienter med veldokumenteret borrelia infektion og forudgående relevant behandling.

Frygt for Lyme borreliose

På baggrund af de mangfoldige sygdomsmanifestationer og kroniske forløb, kan der opstå en frygt for okkulte kroniske borreliainfektioner (1,69). Dette giver anledning til udførelse af et stort antal serologiske undersøgelser på patienter hvor den kliniske mistanke om Lyme borreliose er usikker. I USA (og i Danmark) er der opstået patientgrupper/foreninger, som støtter og rådgiver patienter med (såvel diagnosticeret som ikke-diagnosticeret) Lyme borreliose. Nogle af disse grupper (med deltagelse af læger) udvikler egne opfattelser af sygdommens manifestationer og teorier om skjulte mikroorganismer hos patienterne, som ikke kan påvises med anerkendte diagnostiske metoder. Der markedsføres særlige (og dyre) diagnostiske procedurer hvis relevans ikke er videnskabeligt dokumenteret(70). Patienter med andre behandlingskrævende lidelser risikerer at få forsinket eller forhindret relevant diagnostik, eller udsættes for langvarige og virkningsløse behandlinger med antibiotika.

Laboratoriediagnostik

Specifik paraklinisk diagnostik blev mulig ved opdagelsen af Bbsl i 1982. Siden er diagnostikken blevet forbedret, men den har stadig begrænsninger, og det er vigtigt at tolke laboratorieresultatet i den kliniske sammenhæng. De forskellige muligheder for specifik diagnostik er sammenfattet i Tabel 4.

Tabel 4. Laboratorie diagnostik af Lyme borreliose

Direkte metoder	Dyrkning	
	Antigen detektion	- Histologi, antigen capture assay
	DNA detektion	- DNA hybridisering, PCR
Indirekte metoder	Serologiske tests	- Immunofluorescens
		- ELISA baseret på enten ekstrakt fra hele bakterier eller udvalgte antigener
	T-celle assays	- Western blot

Direkte metoder

Bbsl kan dyrkes fra klinisk prøvemateriale i Barbour-Stoenner-Kelly-medium(BSK), hvilket giver mulighed for en definitiv diagnose(71). Pga. spirokætens lange generationstid tager det 2-6 uger før en kultur er positiv (72). Metoden er vanskelig og arbejdskrævende, idet påvisning af spirokæter foretages ved mørkefeltmikroskopi. Følsomheden på hudbiopsier fra patienter med dermatoborreliose er 40 – 70% (73), hvorimod det kun lykkes i < 10 % fra spinalvæske (74) og hos < 1 % fra blod. Sensitiviteten i blod kan øges, hvis der dyrkes fra store mængder blod (75), men det er ikke praktisk relevant. Fra ledvæske er isolation af Bbsl ved *in vitro* dyrkning kun kasuistisk rapporteret (42). *In vitro* dyrkning har ingen plads i den daglige rutine diagnostik. Histologisk er Bbsl blevet påvist med sølvfarvning eller specifik immunfarvning i hud biopsier eller andet væv fra patienter med borreliose. Præparaterne er ofte vanskelige at tolke, idet andre vævs filamenter og elastiske fibre kan ligne spirokæter, den diagnostiske sensitivitet er ikke evalueret og metoderne har ingen anvendelighed i den daglige diagnostik.

Påvisning af borrelia antigener i urin ved hjælp af mono-eller polyklonale antistoffer er beskrevet(76). Metodens validitet er kontroversiel, og forfatterne til det oprindelige arbejde anbefaler ikke længere metoden.

Talrige PCR assays til påvisning af Bbsl DNA er blevet udviklet baseret på såvel kromosomale(f.eks. flagellin, 16S rRNA) som plasmid bårne gener (f.eks. OspA) .

I en meta-analyse af PCR's anvendelighed på hudbiopsier fra EM patienter fandtes en sensitivitet på 68% (range 59-84%) og en specificitet på 100% (77). PCR er således mere sensitiv end dyrkning og mere specifik end serologi til diagnostik af EM. Da den kliniske diagnose af dermatoborreliose ofte er forholdsvis enkel, vil PCR analyser imidlertid kun være relevant hos patienter, hvor det kliniske billede er uklart. Bbsl DNA kan påvises ved PCR i spinalvæsken hos 20% af patienter med ubehandlet neuroborreliose og den diagnostiske sensitivitet er således klart lavere end påvisning af specifik intratekal antistof produktion (78,79).

Blod og urin fra patienter med Lyme borreliose synes ikke anvendelig som prøvemateriale til Bbsl PCR, idet den rapporterede diagnostiske følsomhed har været yderst variabel og reproducerbarheden af resultaterne lav (77). På ledvæske eller synovial biopsier fra patienter med ubehandlet BA er der ved en meta-analyse af PCR anvendelighed rapporteret om en sensitivitet på 73% og en specificitet på 99% (77). Den rapporterede sensitivitet er imidlertid meget variabel, ligesom den langt overvejende del af patienterne som er inkluderet i meta-analysen er fra USA. I de arbejder, hvor der er fundet en meget høj sensitivitet er hovedparten af ledvæskerne indsamlet i 80erne (80). Hvis denne høje PCR sensitivitet er valid, kan det undre, at der ikke er nylige publikationer på dette område. Fra europæisk side er der samlet set kun publiceret PCR resultater fra ledvæske på få patienter med formodet BA. Dette afspejler givetvis den lave incidens af BA i

Europa. På baggrund af ovenstående kan anføres, at et negativt PCR resultat ikke udelukker Lyme borreliose, ligesom metoden ikke egner sig til at monitorere et behandlingsrespons, idet PCR ikke kan skelne mellem levende spirokæter og tilstedeværelse af rest DNA.

Samlet må konkluderes at LB PCR kun bidrager meget begrænset til diagnostisk afklaring, hvorfor metoden ikke aktuelt tilbydes herhjemme. Sensitivitet af dyrkning og PCR er vist i Tabel 5.

Tabel 5. Sensitivitet af *in vitro* dyrkning og PCR til diagnostik af Lyme borreliose

Prøvemateriale	<i>In vitro</i> dyrkning (%)	PCR (%)
Hud biopsi (EM/ACA)	40-70	59-92
CSV	10	5-20
Ledvæske	-	50-70

Indirekte metoder

Bbsl har talrige immunologisk relevante antigener (81). Generelt erkender immunsystemet et stigende antal Bbsl antigener i løbet af infektionen. Det tidlige immunrespons (fra 3. uge) er primært IgM er typisk rettet mod flagelproteinet og det ydre membran associerede OspC eller antistoffer mod VlsE. Fra 6 uger efter infektionen ses typisk IgG antistofdannelse mod antigenerne p39, p41, p58 og senere i forløbet endvidere mod p83/100, p43, p41, p30, p21, p14 og Osp17.

Anvendelse af forskellige borrelia genospecies i serodiagnostik

Mange af de forskellige diagnostisk interessante Bbsl proteiner har betydende inter-species variabilitet. Det har således været af interesse at undersøge, om sensitiviteten af de serologiske metoder tillige afhænger af, hvilken genospecies, der er anvendt som antigen. Flere arbejder har undersøgt sensitiviteten af ELISA på antigener fra de tre forskellige human patogene genospecies og finder ingen klinisk relevante forskelle (82-86). For øjeblikket anses det således for tilstrækkeligt at anvende antigen fra en enkelt genospecies i ELISA rutine diagnostik (84,85,87).

Metode valg

Metoder til påvisning af specifikke antistoffer kan opdeles i :

1. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
2. Immunoblot – Western blot og rekombinante blot
3. Andre assays (immunfluorescens, indirekte hæmagglutinations assay, komplement fiksnings assay). Disse test benyttes ikke i rutinediagnostikken, og vil ikke blive omtalt yderligere.

ELISA

Eksisterende ELISA metoder kan opdeles efter hvilket testantigen, der er benyttet:

1. generations assays, hvor ultrasonikat af hele Bbsl bakterier benyttes som antigen.
2. generations assays, baseret på oprensede enkelt antigener af Bbsl (f.eks oprenset flagel) eller optimerede helcelle assays hvor de mest krydsreagerende antigener ikke forekommer.
3. generations assays, der anvender rekombinante proteiner som antigen.

Første generations testene giver ofte falsk positive test resultater pga stor krydsreaktivitet til andre infektiøse agens. Den hidtidigt største forbedring i serologien er opnået med udvikling af 2. generations assays, baseret på oprensning af enkelte særligt immunodominante og mere specifikke

testantigener. Specielt assays baseret på oprenset flagel og til dels OspC har vist en signifikant øget sensitivitet sammenlignet med sonikat ELISA (84,88,89).

Analysen, der med et kombineret konjugat detekterer IgM og IgG samtidigt, kan ikke anbefales fordi den specifikke IgM detektion forringes. Den diagnostiske sensitivitet af specifik Bb-IgM detektion har vist at kunne forbedres ved anvendelse af capture-ELISA princippet (90).

Sammenlignet med konventionel indirekte IgM ELISA forhindrer denne teknik såvel falsk positive resultater forårsaget af IgM reumafaktor interferens som falsk lave resultater forårsaget af IgG konkurrence om testantigenet.

Talrige rekombinante proteiner har været evalueret i kliniske serologiske studier. Generelt har ELISA baseret på rekombinante proteiner givet sammenlignelig sensitivitet med de respektive assays baseret på naturlige oprensede proteiner (88), men synes ikke at give nogen fordele. På det seneste er markedsført diagnostiske tests baseret på detektion af antistoffer mod et protein (VlsE) eller en immunodominant del af dette protein kaldet C6. VlsE udtrykkes in vivo og ikke på dyrkede bakterier, og kan derfor kun fremstilles med rekombinant teknik (91,92).

Valg af kommercielt kit til ELISA

ELISA kit som indeholder flagel og/eller OspC synes at give høj sensitivitet tidligt i sygdomsforløbet. Den bedst beskrevne og mest anvendte metode i Danmark er baseret på oprenset flagel antigen fra *B. afzelii* (88,89,93-96). En anden metode (97), som har vundet udbredelse, er baseret på et helcelle ekstrakt af *B. afzelii*. Denne stamme har en høj ekspresion af OspC, men også flagel antigen samt andre antigener. Et evidensbaseret valg mellem forskellige kits er vanskeligt ud fra litteraturen, da undersøgelserne er baseret på (statistisk set) for få patientprøver og kontroller (98). Ofte er de positive kontroller ikke klinisk definerede men "blot" definerede ved en anden testmetode. Til diagnostik af intratekale antistoffer bruges for tiden i Danmark udelukkende det flagelbaserede assay (99,100). Aktuelt tilbydes nye kits indeholdende rekombinant VlsE/C6 antigen (91,92).

Western blot

Det blev anbefalet fra CDC i 1995 (101), at benytte en tottrins algoritme, hvor WB bruges til at confirmere et positivt/gråzone ELISA resultat. Denne anbefaling er besluttet på en konsensus konference og henviser til 2 arbejder med tilsammen kun 55 EM patienter og 54 andre klinisk definerede patienter fra USA (102) hvor WB sammenlignes med 1. generations helcelle sonikat ELISA (103). Denne tottrins strategi anvendes også i Europa, og der er foreslået europæiske tolknings kriterier af WB (83-86,104-106).

Denne anbefaling er ikke reevalueret overfor de mere specifikke og sensitive 2. og 3. generations ELISA metoder (107).

WB beskrives i litteraturen som en "konfirmatorisk test", men metoden og specielt tottrins algoritmen (ELISA+WB) har mange begrænsninger (73,84,98,103,108-111):

- 1) WB kan ikke skelne mellem en aktiv infektion og et persisterende antistof svar efter en tidligere klinisk eller subklinisk infektion.
- 2) Ønskes en meget høj specificitet af WB falder sensitiviteten tilsvarende. Indstilles sensitivitet på linie med 2. generations ELISA opnås ikke øget specificitet.
- 3) De to tests er ikke uafhængige og hvis der er falsk positiv ELISA øges sandsynligheden for en falsk positiv WB også.
- 4) Et enkelt klinisk arbejde evaluerer WB i den kliniske sammenhæng og konkluderer, at WB *ikke* har indflydelse på den kliniske beslutning (109).
- 5) I en teoretisk bayesiansk netværksmodel til beregning af den prædiktive værdi af kombineret IgM og IgG ses at to trins algoritme med ELISA og WB ikke ændrer den prædiktive værdi i forhold til ELISA alene (112), men måske kan forringe den prædiktive værdi.

Forudsætningerne i denne model er baseret på data fra de mikrobiologiske laboratorier i Københavns og Storstrøms amter.

- 6) WB er dyr og arbejdskrævende. Den visuelle aflæsning af båndmønstre kræver erfaring og indbefatter en subjektiv bedømmelse, som også er en kilde til variation. De nyere konstruerede WB-kits med oprensede eller rekombinante antigener er dog lettere at aflæse. Det kan undre at man ikke i stedet konstruerer testalgoritmer med forskellige antigener i ELISA, som både er kvantiterbar og automatiserbar.

WB som ”konfirmatorisk” test i rutine diagnostikken kan ikke anbefales. Især i Europa hvor der findes flere Bbsl genospecies end i USA, har det været svært at definere mere generelle kriterier (98) for aflæsning. En til formålet nedsat europæisk arbejdsgruppe har ikke været i stand til at definere generelt anvendelige diagnostiske kriterier(109). Samlende kan konkluderes, at WB i bedste fald øger specificiteten lidt og dermed den prædiktive værdi af et positivt resultat meget lidt, men på bekostning af sensitiviteten (85,98,112) når den bruges som anden trins analyse.

Serologisk diagnostik

I rutinediagnostikken benyttes antistoftests, som detekterer et immunrespons mod Bbsl. Det humorale immunrespons ved Lyme borreliose er ligesom ved andre infektionssygdomme en initial IgM stigning, som kan holde sig i op til 18 måneder, efterfulgt af en IgG stigning som kan måles i mange år efter infektionen. Specifikke Bb-IgA antistoffer udvikles, men adskiller sig ikke fra IgG, hvorfor der ikke er grund til bestemmelse af disse antistoffer i den daglige diagnostik. Det er dog ikke altid at borrelia serologien følger denne klassiske model. Konsekutive serumprøver med mindst 2 ugers mellemrum kan være af værdi, idet udvikling af specifikke antistoffer eller forekomst af IgM/IgG switch eller titerstigninger indikerer ingangværende infektion.

Borrelia serologien har, til trods for løbende forbedringer, begrænsninger på grund af :

1. Kun 60% af patienter med EM udvikler specifikke antistoffer (113) og opnår ofte kun lave titerværdier. En del patienter forbliver således seronegative, især når de ikke har ledsagende almensymptomer. Dette skyldes primært at infektionen er lokaliseret til huden, og at antigenbyrden er lav.
2. Hos patienter med EM ses ikke obligat IgG respons efter IgM.
3. Hos patienter med neuroborreliose bliver 85% seropositive efter 4-6 uger, men kan være seronegative op til 6-8 uger efter debut af neurologiske symptomer.
4. Hos personer med symptomer i mere end 3 måneder er en IgM reaktivitet uden IgG mest sandsynligt et falsk positivt fund.
5. IgM kan være falsk positiv som led i en poly-klonal B-celle aktivering ved forskellige virale infektioner(især Epstein-Barr virus og cytomegalovirus).
6. Tilstedeværelsen af Bbsl IgG antistoffer kan skyldes tidligere eksposition og kan derfor også påvises hos asymptomatiske individer.
7. IgG krydsreaktion kan forekomme ved syfilis på grund af slægtskab mellem *Treponema pallidum* og Bbsl. Er der klinisk begrundet mistanke om den omtalte krydsreaktivitet bør serologisk differentiering mellem LB og syfilis ske ved ikke treponemale standard test for syfilis (WR, VDRL) som er negative ved LB. Derimod kan der ses krydsreaktion i de treponemale tests(AF-G og/eller FTA-ABS IgG)(89,114)

Tabel 6. viser den diagnostiske følsomhed af flagen-antigen baseret ELISA. Dette assay er valgt, idet det er valideret med danske data. Assayet anvendes på hovedparten af de klinisk mikrobiologiske afdelinger i Danmark. I litteraturen ses store forskelle i rapporteret sensitivitet/specificitet. Dette skyldes, at der dels er tekniske forskelle i anvendte assays, dels at inkluderede patienter ofte er klinisk dårligt definerede eller defineret ved deres seroreaktivitet i

andre assays. Det er således usikkert, hvor mange sande LB patienter der findes i de positive kontrolgrupper.

Tabel 6. Diagnostik sensitivitet (%) af Bbsl specifik antistof måling i serum ved anvendelse af Bb-flagella som testantigen (90,115-117). Cut off justeret til 98% specificitet baseret på testning af 200 tilfældige bloddonorer

	IgG	IgM	IgG +/- IgM
EM	20-30	50-60	60
NB			
< 2 uger	58	65	80
2-5 uger	81	60	95
≥ 6 uger	100	47	100
ACA	100	12	100

Intratekal antistof produktion

Patienter med NB udvikler et Bb specifikt intratekalt immunrespons med en præferentiel akkumulation af Bb-specifikke B- og T-celler samt Bb specifikt oligoklonalt immunglobulin i CSV (11,88,89,93,99,118,119).

Ved NB er måling af specifik antistofproduktion i CSV af større diagnostisk værdi end påvisning af specifikke serumantistoffer: (i) fordi den intratekale antistof produktion ofte kan påvises tidligere, og (ii) fordi den diagnostiske prædiktive værdi af et positivt fund i CSV er meget højere end i serum pga af den i et endemisk område ikke negligable seroprævalens.

Specifik intratekal antistof syntese (IgM og/eller IgG) vil være påviselig hos 85% af patienterne i slutningen af 2. uge efter debut af neurologiske symptomer og hos alle med ubehandlet NB efter senest 8-10 uger (89,120,121) Ligesom i serum ses efter overstået NB ofte årelang persisterende IgG syntese intratekalt, dog med normalt leukocytal i spinalvæsken. Påvisning af Bb-specifikke antistoffer i CSV har således diagnostisk interesse og er ikke egnet til terapikontrol (117).

Prædiktiv værdi

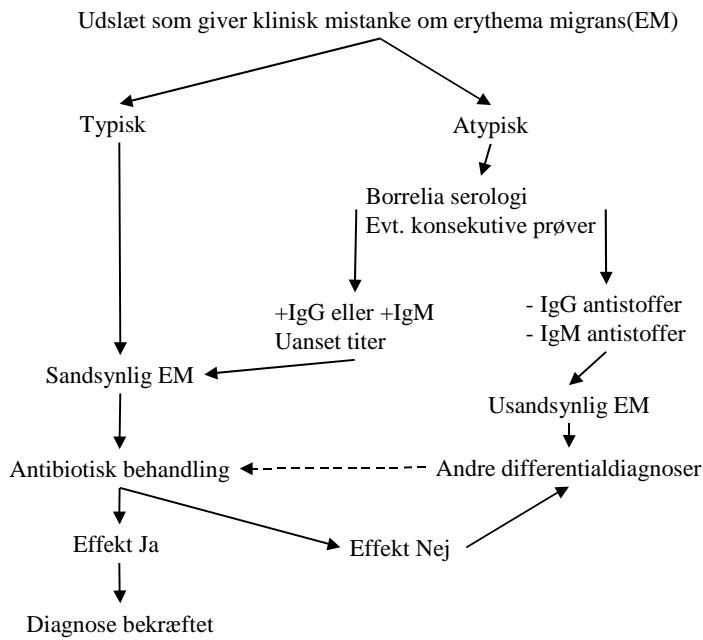
Den prædiktive værdi af borrelia serologi er stærk afhængig af den sande prævalens af LB i den patientgruppe der bliver undersøgt (Tabel 7). Antallet af rekvirerede borrelia antistof analyser er højt i DK, formentlig ca. 50.000 tests årligt. Den variende prædiktive værdi af et positivt svar skal have i tankerne ved tolkning af et positivt borrelia serologi svar, især når den kliniske diagnose ikke er oplagt. Hovedbudskabet i Tabel 7 er at diagnostisk usikkerhed ses både ved negativ og positiv serologi afhængigt af det kliniske stadium. Den mere præcise talværdi af de simulerede prædiktive værdier skal tages med forbehold.

Tabel 7. Simulering af den prædiktive værdi af IgM og IgG analysen i et bayesiansk netværk. De tilgrundliggende data for denne model baserer sig på de serologiske gennemsnitsdata fra klinisk mikrobiologisk afdeling i Københavns Amt fra år 2000, data fra faglitteraturen og data fra producenten af Test-kittet (DAKO). Antallet af falsk positive IgM og IgG er sat til hhv. 4% og 2%. Alle værdier er i %. Falsk positiv raten for IgG er måske højere (3%) hos ældre patienter, typisk for den patientgruppe der undersøges på grund af ledgener, og dermed den viste prædiktive værdi af IgG ved langvarig (stadie 3) artrit måske endnu ringere.

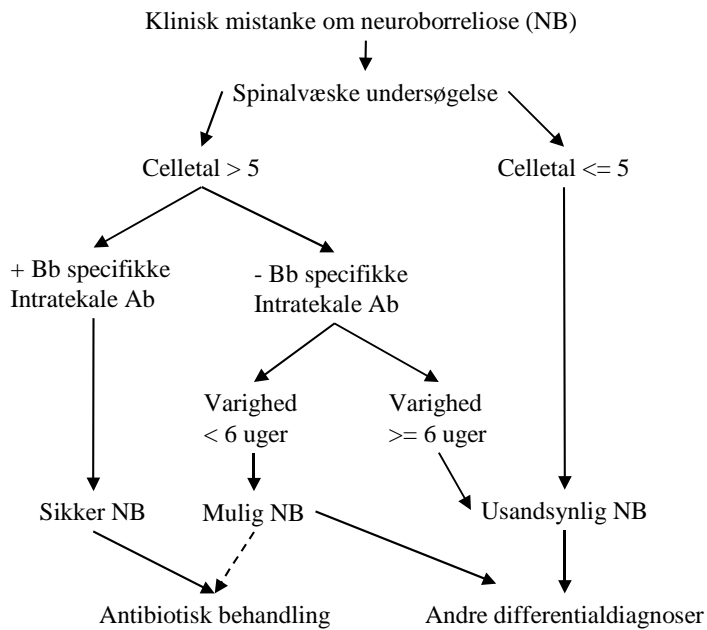
Klinisk Stadium	Kombineret sensitivitet af IgM og IgG i serum.	Skønnet prævalens i danske rutine prøver	Prædiktive værdier (sandsynlighed for borrelia infektion)			
			IgM - IgG -	IgM + IgG -	IgM - IgG +	IgM + IgG +
Stadium 1	48	20	12	69	33	86
Stadium 2	86	2	0,3	4	38	91
Stadium 3	99.5	0,2	0,0	0.1	11	19

Hvornår er det relevant at ordinere borrelia serologi ?

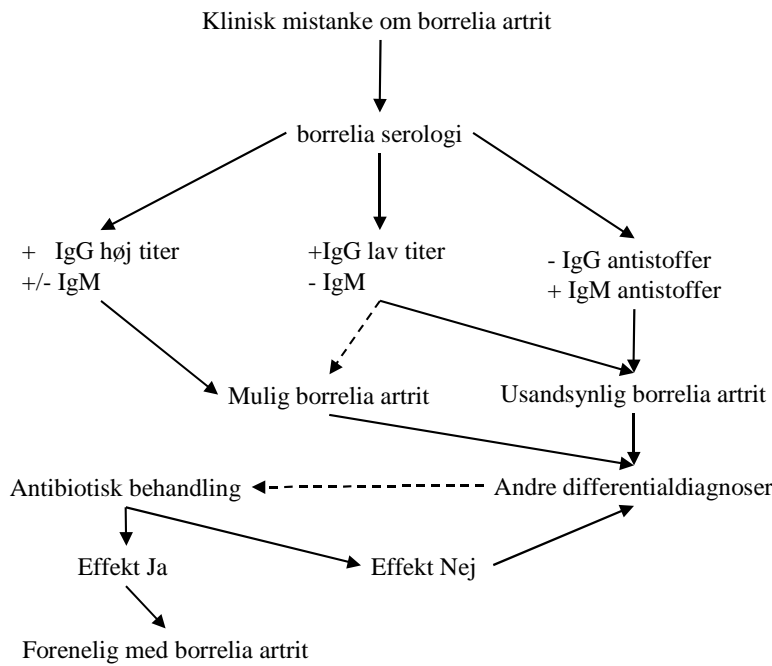
Flåtbid: Nej	Ved et nyligt eller tidligere flåtbid uden symptomer er der ikke indikation for serologisk testning
Erythema migrans: Nej	Diagnosen stilles klinisk. Kun 60% af patienter med dyrkningsverificeret erythema migrans er antistof positive. Den kliniske diagnose anses for 80% sikker(122,123) og serologi anbefales ikke (Figur 6).
Neuroborreliose: Ja	Ved klinisk mistanke skal foretages lumbalpunktur. Karakteristisk ses lymfocytær pleocytose og let forhøjet sp-protein. Intratekal syntese af specifikke Bbsl antistof kan ofte først påvises i anden uge efter debut af neurologiske symptomer. Efter 3 uger er 80% af neuroborreliose patienter positive i intratekal test og efter 8 ugers neurologiske symptomer har 100% intratekal antistof produktion (Figur 7)
Borrelia artrit: Ja	Patienterne har specifikke Bbsl IgG antistoffer. En patient med positiv IgM og negativ IgG har næppe borrelia-artrit. Borrelia artrit er formentlig en sjælden sygdom og den prædiktive værdi af et positivt IgG svar er derfor lav. En definitiv diagnose kan sjældent stilles, og ofte må terapi gives på mistanken. Patienter med diffuse klager fra bevægeapparatet har ikke borreliaartrit og bør ikke testes (Figur 8). En patient med klinisk artrit i længere end 3 måneder og negativ IgG har ikke Borrelia artrit
Borrelia Lymfocytom: Ja	Der skal tages biopsi da lymfom er en mulig differentialdiagnose.
Carditis: Ja	Diagnosen må mistænkes ved AV-blok. Specielt hos yngre patienter og i øvrigt ved forudgående erythema migrans.
Acrodermatitis chronica atrophicans: Ja	Alle patienter har specifikke borrelia IgG antistoffer i serum, ofte med særdeles højt niveau (Figur 9).
Diffuse sygdomsbilleder : Nej	Der er ingen indikation for borreliaserologi. Når der ikke er kliniske manifestationer forenelige med borrelia infektion kan borrelia serologi være direkte vildledene.
Behandlings-kontrol : Nej	Mange patienter er seropositive (IgM eller IgG) i lang tid efter overstået infektion.



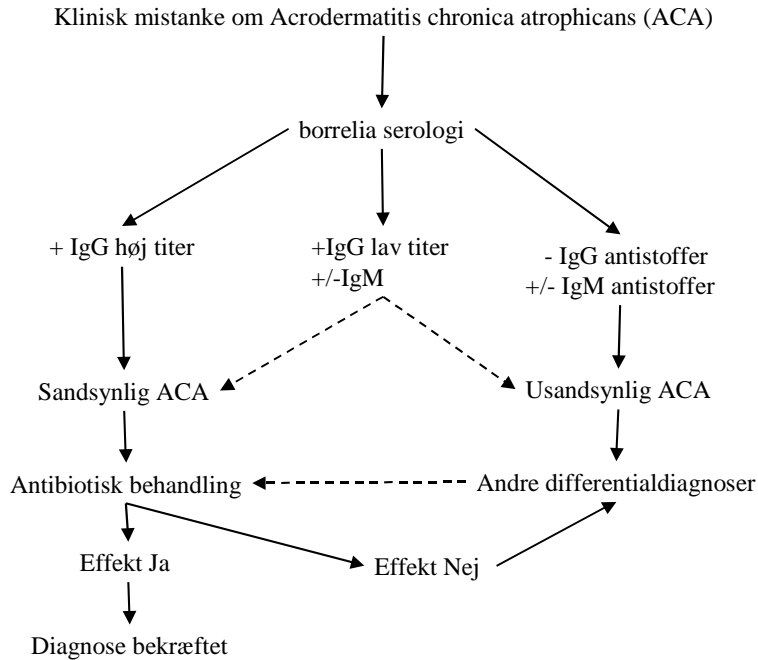
Figur 6. Diagnostik ved klinisk mistanke om erythema migrans. Som hovedregel bør serologi ikke anvendes. Den kliniske diagnose af typisk EM (udslettets udseende og patienternes sygehistorie) er skønnet 80% sikker.



Figur 7. Diagnostik ved klinisk mistanke om neuroborreliose. Hos patienter med negativ intratekal antistofproduktion kan relumbalpunktur overvejes.



Figur 8. Diagnostik ved klinisk mistanke om borrelia artrit. Prævalensen af BA i Danmark er formentlig lav, derfor bør andre differentialdiagnoser (fx reaktiv artrit) overvejes inden eventuelt behandlingsforsøg med antibiotika .



Figur 9. Diagnostik ved klinisk mistanke om acrodermatitis chronica atrophicans

Forebyggelse

Forebyggelse af smitte med Bbsl kan ske ved flere tiltag:

- At undgå kontakt med nymfer og voksne flåter
- Selvundersøgelse af kroppen for flåter efter eksposition.
- Brug af insektmidler indeholdende DEET
- Vektorkontrol
- Antibiotika profylakse ved flåt-bid
- Vaccination

Beskyttende tøj

Den væsentligste beskyttelse mod smitte med Bbsl består i at undgå kontakt med skovflåten (*Ixodes ricinus*). Skovflåterne befinder sig i mark- og skovområder, hvor rådyr færdes. Risiko for infestation er stor ved færdsel og ophold i højt græs i kanten af skovområder, i lysninger og i tæt underskov. Ved ophold i disse områder kan kroppen beskyttes mod eksposition ved brug af tøj med lange ærmer, der slutter tæt ved håndled samt brug af lange bukser, hvor buksebenene er stukket ned i tætsluttende strømper. Der opsamles betydeligt flere flåter hvis man kravler rundt i vegetationen end ved almindelig gang (124).

Fjern flåten

Hele kroppen bør undersøges hver dag, således at infesterede skovflåter og nymfer kan fjernes hurtigst muligt. Risiko for smitteoverførsel er lille ved infestation i mindre end 2-3 døgn(125). Behåret hud, samt fugtige og varme områder med tynd hud, er specielt udsatte områder. Flåterne kan bevæge sig langt rundt på kroppen, inden de infesterer sig på det rette sted. Fjernelse af flåten gøres bedst ved at gribe om forkroppen med buet pincet uden at klemme flåten, og derefter at trække med konstant træk. Hvis hoved og kløer efterlades i huden, kan der fremkomme en lille granulomatøs reaktion. Denne indebærer ingen risiko for smitte, udover risiko for bakteriel superinfektion i såret.

Insektmiddel

Ifølge amerikanske anbefalinger er brug af insektafvisende midler indeholdende DEET (N,N-diethyl-m-toluamid) hver 2. time (126) effektivt til at nedsætte risikoen for, at skov-flåten infesterer sig (127). Virkningstiden er dog forskellig for det enkelte produkt (128) og man skal følge brugsanvisningen. Imidlertid er midler indeholdende DEET ikke mere godkendt til salg i Danmark. DEET kan erstattes af Picaridin (www.autan.com) som menes at være ligeså effektivt som DEET. Dette middel kan købes i håndkøb. Permethrin (syntetisk pyrethrin) spray kan appliceres på tøj, hvor det virker effektivt dræbende på skovflåter, der kommer i kontakt med tøjet (129). Permethrin er i Danmark kun godkendt til behandling af fnat og hovedlus og fås kun i shampoo og creme.

Vektorkontrol

Vektorkontrol kan foretages med pesticider, men disse vil skade insekter, dyr og mennesker (130) og kræve årligt gentagne sprøjtekampagner. Høj indhegning til at hindre rådyrpassage har stor virkning på antallet af skovflåter. Mus vil dog stadig kunne sprede inficerede nymfer over et større område.

Antibiotika profylakse

Antibiotikaprofylakse efter flåtbid er undersøgt i forskellige protokoller:

- 1. Observation af bidstedet og behandling ved erythema migrans eller andre tegn på borreliose.** Observation af bidstedet for fremkomst af erythema migrans er en sikker metode til diagnostik og behandling, idet næsten alle inficerede personer udvikler erythema migrans indenfor 3 –30 dage, median 12 dage(131). Behandling af erythema migrans på dette tidspunkt er sikker og effektiv (55,132).
- 2. Behandling til alle med serokonvertering af borrelia antistoffer?** Den diagnostiske sensitivitet af serologisk undersøgelse af tidlig borrelia infektion er kun omkring 40%, og

betydningen af serokonvertering uden samtidige symptomer på infektion er ikke kendt. Brug af serologiske tests til diagnostik af tidlig borrelia infektion er derfor ikke anvendelig.

3. **Profylaktisk engangsdosis doxycyclin ved < 72 timers flåt-infestering?** Profylakse med doxycyclin 200 mg som engangsdosis versus placebo til personer med flåtbid < 72 timer gammelt i et hyperendemisk område viste, at behandlingen har effekt, men der skal behandles 36 personer for at forebygge ét tilfælde af erythema migrans. Bivirkninger med kvalme og opkastning optrådte hos 30 % i profylaksegruppen og 11 % i placebogruppen. Konklusionen er, at der ikke er indikation for rutinebrug af antibiotikaprofylakse til alle med flåtbid(132-135).
4. **Profylaktisk behandling i 10 dage til alle med flåtbid?** En meta-analyse af flere prospektive, randomiserede, dobbeltblinde undersøgelser involverende over 600 personer viste, at rutinebrug af profylaktisk antibiotikabehandling i 10 dage til alle med flåtbid ikke gav nogen signifikant forskel i behandlings- og placebogruppen (133). Et estimat anslog, at der skulle behandles 83 personer for at forhindre 1 tilfælde af borreliose. Der ville optræde lige så mange tilfælde af bivirkninger til antibiotikabehandlingen, som tilfælde af forhindrede borrelioser(135).

Vaccination

Vaccination med monovalente OspA antigener fra Bbsl har vist effekt i forebyggelse af EM (136,137). Effekt på forekomsten af NB er ikke påvist. OspA-vaccinen stimulerer til dannelse af antistoffer mod outer surface protein A, som eksprimeres i Bb s.s., mens bakterien befinder sig i flåtens tarm. Antistofferne inaktiverer bakterierne i flåten under blodmåltidet, hvorved transmission forhindres. En vaccine blev godkendt af FDA, USA i 1998 (LYMERix, GlaxoSmithKline). Vaccinen indeholdt rekombinant OspA antigen renfremstillet fra Escherichia coli og bundet til lipoprotein og aluminium adjuvans. Forebyggende effekt på klinisk sygdom er 49-68% efter 2 injektioner og 76-92% efter 3 injektioner (136,137). Vaccinen gives dag 0, 30 og 360. Booster frekvens er ikke klarlagt, men formodes at ligge mellem 1-3 år. Udfra cost-effectiveness og cost-value estimerer anbefales vaccinen tilbudt til personer med massiv eksposition for flåt-bid (138-140) Vaccination anbefales ikke til patienter med BA, idet patienter med BA er vist at have en større mængde cirkulerende antistoffer mod OspA. I europæiske Bbsl subtyper er der større genetisk betinget heterogenitet af OspA proteinet, hvorfor mindre eller ingen effekt har kunnet forventes i Europa. LYMERix blev trukket tilbage fra markedet i februar 2002 af producenten. Begrundelsen var svigtende salg efter stor publicity over mistænkte bivirkninger i form af artrit, muskelsmerter og andet. Efterfølgende har CDC bekræftet, at vaccinen er effektiv og sikker, og at der ikke var fremkommet uventede sikkerhedsproblemer (141). Der er en Europæisk vaccine under udvikling, hvor ambitionen er at opnå "global" effekt (142).

Sammenfattende anbefalinger om profylakse ved flåtbid:

- Generelt er risikoen for alvorlig sygdom meget lav. Muligheden for flåtbid bør ikke hæmme eventuelle fritidsaktiviteter og glæden ved at motionere i naturen. Risikoen for flåtbid er meget lille når man færdes på almindelige bredere stier i skoven.
- Det enkleste man kan gøre efter relevant eksposition er, at kontrollere sin krop for flåter samme dag, især bør forældre kigge efter flåter på deres børn.
- Hvis man ønsker at gøre mere, kan anbefales brug af beskyttende tøj især lukket fodtøj, strømper og lange benklæder med fx elastiklukning omkring strømpen. Hele legemet skal undersøges dagligt for flåter, som straks skal fjernes. Efter fjernelse af flåter bør der observeres i 30 dage for udvikling af erythema migrans på bidstedet.
- Rutinebrug af antibiotikaprofylakse kan ikke anbefales.
- Rutinebrug af serologiske tests kan ikke anbefales.
- Flåter skal ikke undersøges for infektion med borrelia.

Behandling

In vitro resultater og dyremodeller

In vitro følsomhedsbestemmelser af Bbsl har været foretaget med forskellige metoder og resultaterne har været varierende. Tolkningen af disse undersøgelser vanskeliggøres yderligere af bakteriens lave væksthastighed og forskellig holdbarhed af antibiotika over tid i BSK-dyrkningsmediet. *In vitro* følsomhedsbestemmelser af Bbsl har været foretaget med forskellige dyrkningsmedier for borrelia. Som hovedkonklusion kan man dog ud fra undersøgelserne udpege antibiotika, som må forventes at have ringe eller ingen effekt i behandling af Bbsl infektion: aminoglykosider, første generations cefalosporiner, sulfapræparater, trimethoprim, rifampicin samt fluorquinoloner. For den sidstnævnte stofgruppe er resultaterne af *in vitro* resistensbestemmelser for nylig revideret med introduktionen af nye præparater (143), men ikke tilstrækkeligt til at fluorquinolonerne kan forventes at få klinisk anvendelse fremover. Tilbage står penicilliner, 2. og 3. generations cefalosporiner, carbapenemer, makrolider og tetracycliner.

In vitro følsomhedsbestemmelse af Bbsl over for penicillin G (benzylpenicillin) har generelt givet højere MIC (minimal inhibitory concentration) og MBC (minimal bactericidal concentration) værdier end andre penicilliner (fx amoxicillin og piperacillin) (144,145). Anden generations cefalosporiner er sporadisk undersøgt. For cefuroxim er fundet MBC værdier og effekt i en dyremodel, som ligger tæt på amoxicillin og tetracyclin. Tredje generations cefalosporiner (cefotaxim og ceftriaxon) og meropenem har ligeledes tilsyneladende mere fordelagtige MIC værdier end G-penicillin (146-148). De høje MIC og MBC værdier for G penicillin afspejler imidlertid, at dette antibiotikum (og andre penicilliner) har ringe holdbarhed i det anvendte BSK medium (149,150). Penicilliner er i flere studier med forsøgsdyr fundet at have dårligere virkning end andre antibiotika, men også her kan metodologiske problemer spille ind, idet der er anvendt meget lange doseringsintervaller (12 timer) i dyreforsøg (små gnavere), hvor penicillin omsættes meget hurtigt (146)

Følsomhedsbestemmelse over for makroliderne har vist varierende resultater, som formentlig også skyldes metodeforskelle. Generelt er lave MIC og MBC værdier fundet, som ikke varierer væsentligt mellem erythromycin, roxithromycin, clarithromycin og azithromycin (144,147,149,151-154), men i kontrast til disse resultater står en varierende effekt hos patienter(146) og direkte behandlingssvigt (153). Der er beskrevet resistensudvikling over for erythromycin i kliniske Bbsl isolater i et nyligt studie (155). Tetracycliner, herunder doxycyclin, har god *in vitro* effekt. Der er kun få data fra dyreforsøg(156), disse har ligeledes vist god effekt.

Det er undersøgt, om de tre genospecies (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* og *B. afzelii*) varierer i følsomhed over for fire antibiotika (azithromycin, amoxicillin, ceftriaxon og doxycyclin) (154). Resultaterne af studiet var mindre forskelle uden klinisk relevans.

Kliniske studier

Mange kliniske undersøgelser har betydelige mangler i form af diffuse kliniske kriterier og insufficient diagnostik. Et andet forhold, der vanskeliggør tolkningen af de kliniske studier, er den betydelige spontanremission af 1. og 2. stadium manifestationer af borrelia infektion (157).

Erythema migrans

I mange studier anvendes amoxicillin og ikke phenoxymethyl penicillin (V). Amoxicillin er valgt ud fra teoretiske overvejelser (bedre bioavailability), men der er ikke bevist bedre effekt af amoxicillin end af penicillin V, da disse to stoffer ikke er direkte sammenlignet. Der er ikke vist bedre effekt af intramuskulær ceftriaxon end af penicillin V (158). Penicillin var bedre end roxithromycin (terapisvigt i 5/9 patienter behandlet med roxithromycin vs. 0/10 patienter behandlet

med penicillin) ifølge (153), og amoxicillin er ligeledes bedre end azithromycin (159). Generelt kan makrolider ikke anbefales som førstevalg (132), fordi der som nævnt er påvist klinisk behandlingssvigt trods *in vitro* følsomhed. Doxycyclin er vist at være ligeværdigt med amoxicillin plus probenecid med en behandlingstid på 21 dage (160). Der er ingen fordele (kun øgede bivirkninger) af at forlænge behandling med doxycyclin til 20 istedet for 10 dage (161). Forsøg med dyrkning fra hudbiopsier i uger til måneder efter afsluttet EM behandling med forskellige antibiotika (157) var alle uden vækst af borrelia som udtryk for behandlingens effektivitet. Et ofte anvendt argument for at anvende doxycyclin er den samtidige effekt på human granulocytær ehrlichiose, hvilket dog ikke er et klinisk relevant problem i Europa.

Multipel erythema migrans

Ved akut dissemineret borrelia infektion uden meningitis er doxycyclin i et stort studie (162) vist at være lige så effektivt som intravenøs ceftriaxon. Mange steder (fx EUCALB guidelines, EPINyt fra 1994, rekommandationer fra Sahlgrenske Universitetssjukhuset) anbefales samme behandlingsregime for MEM som for neuroborreliose. En pragmatisk holdning er, at doxycyclin anvendes som førstevalgspræparat, men at man ved MEM hos børn < 12 år og gravide behandler med peroral penicillin under tæt klinisk observation, evt. efter udelukkelse af NB.

Neuroborreliose

Intravenøs højdosis penicillinbehandling i 10 dage gav samme udfald som et tredje generations cefalosporin (cefotaxim) i et studie af Pfister et al. (163), på trods af at alle patienter i penicillin behandling havde cerebrospinalvæske koncentrationer af penicillin på under 90 % af MIC. Lignende resultater er fundet af Karlsson et al (164), hvor behandling med hhv. doxycyclin og penicillin G i flere tilfælde gav cerebrospinalvæskkoncentrationer på under de højest rapporterede MIC værdier for disse antibiotika, men der var alligevel god klinisk effekt af begge regimer. Dotevall & Hagberg (165) har på basis af egne koncentrationsmålinger anbefalet en fordobling af doxycyclin standarddosis fra 100 mg x 2 til 200 mg x 2 til NB. Denne dosering, men også standarddoseringen, har vist sig effektiv i behandlingen af NB (166,167). En follow-up undersøgelse efter 2-9 års observationstid har ikke kunnet påvise terapissvigt med doxycyclin (168). En stor prospektiv dansk undersøgelse (11) omfattende 187 patienter med NB, hvor 91 % af patienterne blev behandlet med højdosis penicillin G med en behandlingsvarighed på 10 dage, fandt ingen tilfælde af behandlingssvigt med dette regime.

Ceftriaxon synes ikke at være mere effektivt end cefotaxim (169). Hos børn, som hos voksne er der ikke holdepunkter for, at ceftriaxon skulle være bedre end penicillin (170). Hos patienter med NB er fordelene ved ceftriaxon den daglige engangsadministration, der tillader ambulante behandling. Den kliniske effekt af peroral doxycyclin indtræder noget langsommere end ved intravenøs penicillin/ceftriaxon, hvorfor et i.v. regime anbefales hos patienter med udtalte radikulære smerter især i de første behandlingsdøgn.

Kronisk neuroborreliose

Kronisk lymfocytær meningitis og kronisk encephalomyelitis behandles som andre manifestationer af NB, dog i 14 dage. Der er ingen studier som viser fordele af længerevarende behandling eller gentagne antibiotikakure.

Borrelia carditis

Behandling af carditis er ikke undersøgt i studier og hviler derfor på viden om behandling af systemisk borrelia infektion og på reviews af kasuistiske meddelelser(131)(170). Myocarditis og atrio-ventrikulært blok grad I-II anbefales i nogle guidelines behandlet som tidlig borrelia infektion med perorale antibiotika (131), hvorimod infektion med III behandles med intravenøs administration af antibiotika (penicillin eller tredje generations cefalosporin) Evidens mangler for at intravenøs behandling er bedre end peroral, formentlig pga høj spontanhelbredelse. Da graden af A-V blok kan fluktuere for den enkelte patient, synes opdelingen i

to behandlingsregimer kunstig. Med diagnosen borrelia cardit bør patienten være indlagt under monitorering for evt. pacemakerbehov.

Borrelia artrit

Ved fravær af neurologiske symptomer er peroral behandling tilstrækkelig, men der foreslås længere behandlingsvarighed end til EM. Tetracyclin og penicillin V synes ligeværdige(171,172). Et tidligt studie viste bedre effekt af penicillin, givet som benzathin-penicillin i.m. eller penicillin G i.v., end af placebo (173). I en undersøgelse (173) hvor amoxicillin blev sammenlignet med doxycyclin fandt man udvikling af neuroborreliose hos 4 ud af 18 patienter behandlet med en kombination af amoxicillin og probenecid, men kun hos 1 ud af 20 behandlet med doxycyclin i en behandlingsvarighed på 30 dage. Disse resultater har ført til, at probenecid generelt frarådes i behandlingen af borrelia infektion. Hos patienter med persisterende ledsymptomer efter overstået antibiotisk behandling har spirokæter ikke kunnet påvises med PCR, hvilket tyder på persisterende synovial inflammation efter infektionen (174), som må behandles symptomatisk med antiinflammatoriske midler (66), evt. med synovektomi.

Acrodermatitis chronica atrophicans

Denne sygdomsmanifestation findes ikke i Nordamerika , og behandlingsanbefalinger støtter sig derfor til tidlige europæiske observationer vedrørende effekt af antibiotisk behandling. Der findes ingen prospektive sammenligninger af forskellige antibiotikaregimer, men perorale penicilliner (penicillin V og amoxicillin) i 21 dage er effektive i relation til svind af hududslættet. Derimod vil en samtidig perifer neuropati være upåvirket af behandling og må betragtes som neurologiske sequelae (27). Såfremt tilstanden er fremskreden med atrofi af huden vil denne persistere, men antibiotisk behandling vil hindre yderligere progression af hudmanifestationen.

Behandlingssvigt

Det har ikke kunnet dokumenteres, at eventuelle persisterende symptomer efter velgennemført behandling skyldes aktiv borrelia infektion. Se afsnittet om "Post Lyme syndrom" side 12.

Valg af behandling

Baseret på ovenstående studier, rekommandationer fra USA (132) og europæiske guidelines (15) samt eksisterende danske retningslinier (175) anbefales penicillin som førstevalg ved behandling af Lyme borreliose.

Tabel 8. Valg af behandling ved infektion med *B. burgdorferi sensu lato*

Terapivalg	<i>Erythema migrans</i>
	Tabl. penicillin V 1,5 MIE x 3 i 10 dage (børn: 0,15 MIE/kg pr. døgn)
Alternativer	Ved penicillin allergi: Tabl. doxycyclin 200 mg 1. døgn herefter 100 mg x 1 i alt 10 dage (børn over 12 år samme dosis) Ved penicillinallergi hos gravide/ammende og børn under 12 år : Tabl. cefuroximaxetil 500 mg x 2 i 10 dage (børn: 30 mg/kg pr. døgn)
Terapivalg	<i>Multipel erythema migrans</i>
	Tabl. doxycyclin 100 mg x 2 i 10 dage
Alternativ	Gravide/ammende og børn < 12 år Tabl. penicillin V 1,5 MIE i 10 dage (børn: 0,15 MIE/kg pr. døgn) (se tekst)
Terapivalg	<i>Neuroborreliose</i>
	Inj. penicillin G 5 MIE x 4 i 10 dage (børn: 0,4 MIE/kg pr. døgn)
Alternativer	Tabl. doxycyclin 200 mg x 2 1. døgn, herefter 100 mg x 2 ialt 14 dage (børn over 12 år samme dosis) (ved moderate smerter og upåvirket almentilstand). Ved penicillinallergi: Inj. ceftriaxon 2 g x 1 i 10 dage (børn: 50 mg/kg pr. døgn) eller Inj. cefotaxim 2 g x 3 i 10 dage (børn: 200 mg/kg pr. døgn) Efter indledende i.v. behandling kan voksne og børn over 12 år færdiggøre kuren med peroral doxycyclin (se tekst)
Terapivalg	<i>Kronisk neuroborreliose</i>
	Som neuroborreliose, dog med behandlingsvarighed i 14 dage
Terapivalg	<i>Borrelia artrit</i>
	Tabl. penicillin V 1,5 MIE x 3 dgl. i 21 dage (børn: 0,15 MIE/kg pr. døgn i 21 dage)
Alternativ	Ved penicillinallergi: Tabl. doxycyclin 100 mg x 2 i 21 dage (børn over 12 år samme dosis)
Terapivalg	<i>Borrelia carditis</i>
	Som neuroborreliose
Terapivalg	<i>Lymphocytom og Acrodermatitis chronica atrophicans</i>
	Som borrelia artrit

Diagnosekodning og anmeldelse

- **Brug DA692 koderne**
- **Specificer den kliniske manifestation med bogstavkode af hensyn til DRG**
- **Husk individuel anmeldelse af neuroborreliose på blanket 1515!**

Alle patienter med neuroborreliose skal anmeldes individuelt til sundhedsstyrelsen på blanket 1515. Anmeldelses kriterierne er ”klinisk diagnose + påvisning af specifikke antistoffer” (Vejledning om lægers anmeldelse af smitsomme sygdomme m.v. ,nr 60 af 14/04/2000).

Det anbefales udelukkende at bruge diagnoserne med DA692 (Tabel 9) og specificere med bogstavkode. Der er foretaget et udtræk af data fra Landspatientregistret fra 1994 til og med juli 2005 på patienter med de anførte borrelia diagnoser. Samme diagnose fra samme patient er kun talt en gang. Der fandtes et årligt gennemsnit på lidt over 500 patienter. Landspatient registret omfatter kontakter med sygehusvæsenet men ikke primærsektoren. En stor del af patienter kodet med de uspecificerede koder DA692 eller DA692E har formentlig haft neurologiske symptomer. Hvilket er betydeligt flere end der bliver anmeldt (46). Men som diskuteret i afsnittet om epidemiologi er dette tal til gengæld for højt, da en del af disse patienter næppe havde en sikker Borrelia diagnose. Det anbefales de klinisk mikrobiologiske afdelinger at tilføje en (automatisk) påmindelse om anmeldelse på alle laboratoriesvar, som er positive i intratekaltest.

Tabel 9. SKS diagnosekoder for ”Lyme’s sygdom”. Fra 1994 til juli 2005 fandtes 6156 borrelia diagnoser registreret på 5912 patienter i landpatientregistret.

SKS KODE	DIAGNOSE	Antal registreringer 1994-2005	DRG værdi 2004	
			(aktionsdiagnose) kr.	Anbefales brugt
DA692	Lyme’s sygdom	5002	26.671	*Nej
DA692A	Borrelia acrodermatitis	68	21.940	Ja
DA692B	Borrelia arthritis	46	27.436	Ja
DA692C	Borrelia carditis	7	12.829	Ja
DA692D	Borrelia polyradiculitis	73	51.623	Ja
DA692E	Borreliosis	574	26.671	*Nej
DA692F	Erythema chronicum migrans (Borrelia)	200	9.198	Ja
DA692G	Polyradiculitis ved Borrelia infektion	29	51.623	Nej
DG019J	Meningitis, Lyme's sygdom	6	51.623	Nej
DG630K	Polyneuropathia, Lyme's sygdom	0	16.839	Nej
DL904	Acrodermatitis chronica atrophicans	64	21.940	Nej
DL904A	Herxheimer, acrodermatitis chronica atrophicans	2	21.940	Nej
DL988C	Lymphadenosis benigna cutis (Bäfverstedt)	0	21.940	Ja
DM012	Artrit ved Borrelia infektion	82	27.436	Nej
DM012A	Arthritis, Lyme sygdom	3	27.436	Nej

*DA692 og DA692E kan bruges i sjældne tilfælde hvor de andre diagnoser ikke kan bruges, og bør i så fald specificeres med en bidiagnose.

Af historiske grunde er nogle af koderne redundante og med forskellige stavninger (Fx Arthrit/Artrit kan kodes som DA692B, DM012 eller DM012A, Neuroborreliose som DA692D, DA692G, DG019J eller DG630K). Man kunne ønske, at SKS-koderne blev tilrettet efter de 7 EUCALB case definitions (Se Tabel 1) samt en ekstra kode til de sjældne manifestationer i andre

organer. Der bør derfor oprettes DA692 koder til *Borrelia lymphocytom*, samt tidlig og kronisk neuroborreliose. De øvrige koder bør udgå af fremtidige registreringer.

Forkortelser

Forkortelse Betydning

ACA	Acrodermatitis chronica atrophicans
BA	<i>Borrelia</i> arthritis
Bb	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Bbsl	<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> . Samlebetegnelse for flere <i>Borrelia</i> species
BC	<i>Borrelia carditis</i>
BSK	Barbour-Stoenner-Kelly-medium
CDC	Centers for Disease Control (USA)
CSV	Cerebrospinalvæske
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay
EM	Erythema migrans
EUCALB	European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis
FDA	Federal Drug Administration (USA)
KNB	Kronisk neuroborreliose
LABC	Lymphadenoma benigna cutis (<i>Borrelia lymphocytom</i>)
LB	Lyme borreliose
MBC	Minimal bactericidal concentration
MEM	Multipel erythema migrans
MIC	Minimal inhibitory concentration
NB	Neuroborreliose
Osp	Outer surface protein A,C etc. Overfladeproteiner hos Bbsl
PCR	Polymerase kæde reaktion
SKS	Sundhedsvæsenets klassifikationssystem
s.l.	Sensu lato
s.s.	Sensu stricto
VlsE	“Variable major protein-like sequence, expressed”: Overfladeprotein hos Bbsl
WB	Western blot

Litteratur

1. Stanek G, Strle F, Gray J, Wormser G. History and Characteristics of Lyme Borreliosis. In: Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G, editors. Lyme Borreliosis. Biology, Epidemiology and Control. Oxon: CABI Publishing; 2002.
2. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? Science 1982;216(4552):1317-9.
3. Burgdorfer W. How the discovery of *Borrelia burgdorferi* came about. Clin.Dermatol. 1993;11(3):335-8.
4. Pachner AR, Steere AC. Neurological findings of Lyme disease. Yale J.Biol.Med 1984;57(4):481-3.
5. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. N.Engl.J.Med 1983;308(13):733-40.
6. da F, I, Santos L, Mesquita T, Collares-Pereira M, Baptista S, Vieira L et al. Lyme borreliosis in Portugal caused by *Borrelia lusitaniae*? Clinical report on the first patient with a positive skin isolate. Wien.Klin.Wochenschr. 2005;117(11-12):429-32.
7. Singh SK, Girschick HJ. Molecular survival strategies of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. Lancet Infect Dis. 2004;4(9):575-83.
8. Liang FT, Brown EL, Wang T, Iozzo RV, Fikrig E. Protective niche for *Borrelia burgdorferi* to evade humoral immunity. Am.J.Pathol. 2004;165(3):977-85.
9. McDowell JV, Sung SY, Hu LT, Marconi RT. Evidence that the variable regions of the central domain of VlsE are antigenic during infection with Lyme disease spirochetes. Infect Immun. 2002;70(8):4196-203.
10. Wilske B, Schrieffer ME. *Borrelia*. In: Murray P, et al, editors. Manual of Clinical Microbiology. 8 ed. Washington: ASM-Press; 2003. p. 937-54.
11. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. Brain 1992;115 (Pt 2):399-423.
12. Jensen PM. Host seeking activity of ixodes ricinus ticks based on daily consecutive flagging samples. Exp.Appl.Acarol. 2000;24(9):695-708.
13. Jensen PM, Hansen H, Frandsen F. Spatial risk assessment for Lyme borreliosis in Denmark. Scand.J.Infect.Dis. 2000;32(5):545-50.
14. Jensen PM, Frandsen F. Temporal Risk assesment for Lyme borreliosis. Scand.J.Infect.Dis. 2000;32.
15. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis. 2001. <http://www.oeghmp.at/eucalb>
16. Landbo AS, Flong PT. *Borrelia burgdorferi* infection in Ixodes ricinus from habitats in Denmark. Med.Vet.Entomol. 1992;6(2):165-7.
17. Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J. The Ixodes ricinus tick as a vector of *Borrelia burgdorferi* in Slovenia. Eur.J.Epidemiol. 1993;9(4):396-400.
18. Jouda F, Perret JL, Gern L. Density of questing Ixodes ricinus nymphs and adults infected by *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Switzerland: spatio-temporal pattern at a regional scale. Vector.Borne.Zoonotic.Dis. 2004;4(1):23-32.
19. Mejlon HA, Jaenson TG. Seasonal prevalence of *Borrelia burgdorferi* in Ixodes ricinus in different vegetation types in Sweden. Scand.J.Infect Dis. 1993;25(4):449-56.
20. Kahl O, Schmidt K, Schonberg A, Laukamm-Josten U, Knulle W, Bienzle U. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in Ixodes ricinus ticks in Berlin (West). Zentralbl.Bakteriol.Mikrobiol.Hyg.[A] 1989;270(3):434-40.
21. Stanczak J, Racewicz M, Kubica-Biernat B, Kruminis-Lozowska W, Dabrowski J, Adamczyk A et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Ixodes ricinus ticks (Acari, Ixodidae) in different Polish woodlands. Ann Agric.Enviro.Med 1999;6(2):127-32.
22. Kurtenbach K, Schäfer SM, Michelis Sd, Etti S, Sewell H-S. *Borrelia burgdorferi* sensu lato in the vertebrate host. In: Gray JS, Kahl O, Lane RS, Stanek G, editors. Lyme Borreliosis. Biology, Epidemiology and Control. Oxon: CABI publishing; 2002. p. 117-48.
23. Rosa P. Lyme disease agent borrows a practical coat. Nat.Med 2005;11(8):831-2.
24. Ramamoorthi N, Narasimhan S, Pal U, Bao F, Yang XF, Fish D et al. The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. Nature 2005;436(7050):573-7.
25. Guerau-de-Arellano M, Huber BT. Chemokines and Toll-like receptors in Lyme disease pathogenesis. Trends Mol.Med 2005;11(3):114-20.
26. Dennis DT, Hayes EB. Epidemiology of Lyme Borreliosis. In: Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G, editors. Lyme Borreliosis. Biology, Epidemiology and Control. Wallingford: CABI Publishing; 2002.
27. Berglund J, Ejlersen E, Ornstein K, Lindberg A, Ringner Å, Elmud H et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. N.Engl.J.Med. 1995;333(20):1319-24.
28. Ornstein K, Berglund J, Nilsson I, Norrby R, Bergström S. Characterization of Lyme Borreliosis isolates from patients with Erythema migrans and neuroborreliosis in southern Sweden. J.Clin.Microbiol. 2001;39(4):1294-8.
29. Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 1999;18(10):697-703.
30. de Mik EL, van Pelt W, Docters-van Leeuwen BD, van d, V, Schellekens JF, Borgdorff MW. The geographical distribution of tick bites and erythema migrans in general practice in The Netherlands. Int.J.Epidemiol. 1997;26(2):451-7.
31. Carlsson SA, Granlund H, Nyman D, Wahlberg P. IgG seroprevalence of Lyme borreliosis in the population of the Åland Islands in Finland. Scand J Infect Dis 1998;30(5):501-3.
32. Stjernberg L, Berglund J. Risk of acquiring tick bites in South-eastern Sweden. Scand J Infect Dis 2002;34:840-4.
33. Berglund J, Eitrem R, Norrby SR. Long-term study of Lyme borreliosis in a highly endemic area in Sweden. Scand J Infect Dis 1996;28(5):473-8.
34. Gustafson R. Epidemiological studies of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis [dissertation]. 2002.
35. Rath PM, Ibershoff B, Mohnhaupt A, Albig J, Eljaschewitsch B, Jurgens D et al. Seroprevalence of Lyme borreliosis in forestry workers from Brandenburg, Germany. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 1996;15(5):372-7.
36. Kuiper H, van Dam AP, Moll van Charante AW, Nauta NP, Dankert J. One year follow-up study to assess the prevalence and incidence of Lyme borreliosis among Dutch forestry workers. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 1993;12(6):413-8.

37. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin.Infect Dis.* 2003;37(4):528-32.
38. Hilton E, DeVoti J, Benach JL, Halluska ML, White DJ, Paxton H et al. Seroprevalence and seroconversion for tick-borne diseases in a high-risk population in the northeast United States. *Am.J.Med.* 1999;106(4):404-9.
39. Lebech AM, Hansen K, Wilske B, Theisen M. Taxonomic classification of 29 *Borrelia burgdorferi* strains isolated from patients with Lyme borreliosis: a comparison of five different phenotypic and genotypic typing schemes. *Med Microbiol.Immunol.(Berl)* 1994;183(6):325-41.
40. Hansen K. Borreliose. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1994;791-806.
41. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M et al. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien.Klin.Wochenschr.* 1996;108(23):741-7.
42. Steere AC. *Borrelia burgdorferi* (Lyme Disease, Lyme Borreliosis). In: Mandell GL, Bennet R, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2504-18.
43. Steere AC. Lyme disease. *N.Engl.J.Med.* 2001;345(2):115-25.
44. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003;362(9396):1639-47.
45. Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 1995.
46. Christiansen AH, Mølbak K. Neuroborreliose 1994-2004. *EPI-NYT* 2005;2005(33):1.
47. Peltomaa M. Lyme Borreliosis in neurootological patients and the prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in urban *Ixodes ricinus* ticks [dissertation]. 2003.
48. Mikkilä H. Ocular Lyme borreliosis. Diagnosis and clinical characteristics [dissertation]. University of Helsinki; 1998.
49. Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med.Clin.North Am.* 2002;86(2):285-96.
50. Midttun M, Lebech AM, Hansen K, Videbaek J. Lyme carditis: a clinical presentation and long time follow-up. *Scand.J.Infect.Dis.* 1997;29(2):153-7.
51. Blaauw I, Dijkmans B, Bouma P, van der LS. Rational diagnosis and treatment in unclassified arthritis: how clinical data may guide requests for Lyme serology and antibiotic treatment. *Ann.Rheum.Dis.* 1993;52(3):206-10.
52. Kryger P, Hansen K, Vinterberg H, Pedersen FK. Lyme borreliosis among Danish patients with arthritis. *Scand.J.Rheumatol.* 1990;19(1):77-81.
53. Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med* 1985;103(1):67-8.
54. Wormser GP, McKenna D, Nadelman RB, Nowakowski J, Weinstein A. Lyme disease in children. *N.Engl.J.Med* 1997;336(15):1107-8.
55. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterki-Rigler D, Strle F. Erythema migrans in pregnancy. *Wien.Klin.Wochenschr.* 1999;111(22-23):933-40.
56. Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD. Teratogen update: Lyme disease. *Teratology* 2001;64(5):276-81.
57. Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A case-control study in an endemic area. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):711-6.
58. Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome: a prospective study of two thousand prenatal patients. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1993;169(2 Pt 1):367-74.
59. Williams CL, Strobino B, Weinstein A, Spierling P, Medici F. Maternal Lyme disease and congenital malformations: a cord blood serosurvey in endemic and control areas. *Paediatr.Perinat.Epidemiol.* 1995;9(3):320-30.
60. Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am.J.Med* 2003;115(2):91-6.
61. Smith RP, Schoen RT, Rahn DW, Sikand VK, Nowakowski J, Parenti DL et al. Clinical characteristics and treatment outcome of early lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann.Intern.Med.* 2002;136(6):421-8.
62. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J.Infect.Dis.* 2001;183(3):453-60.
63. Lightfoot RW, Jr., Luft BJ, Rahn DW, Steere AC, Sigal LH, Zoschke DC et al. Empiric parenteral antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic result for Lyme disease. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993;119(6):503-9.
64. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993;269(14):1812-6.
65. Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1992;117(4):281-5.
66. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N.Engl.J.Med.* 2001;345(2):85-92.
67. Klempner MS. Controlled trials of antibiotic treatment in patients with post-treatment chronic Lyme disease. *Vector.Borne.Zoonotic.Dis* 2002;2(4):255-63.
68. Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin.Infect Dis* 2000;31(4):1107-9.
69. Edlow JA. Bull's-eye: Unraveling the medical mystery of lyme disease. Yale University Press; 2003.
70. Notice to readers: Caution regarding testing for Lyme disease. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 2005;54(5):125.
71. Barbour AG. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *Yale J Biol.Med.* 1984;57(4):521-5.
72. Reed KD. Laboratory testing for Lyme disease: possibilities and practicalities. *J Clin.Microbiol.* 2002;40(2):319-24.
73. Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, Wells G, Shea B, Nichol G et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. *Ann.Intern.Med.* 1997;127(12):1109-23.
74. Karlsson M. Aspects of the diagnosis of Lyme borreliosis. *Scand.J.Infect.Dis.Suppl* 1990;67:1-59.
75. Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of lyme borreliosis. *Clin.Microbiol.Rev.* 2005;18(3):484-509.
76. Hyde FW, Johnson RC, White TJ, Shelburne CE. Detection of antigens in urine of mice and humans infected with *Borrelia burgdorferi*, etiologic agent of Lyme disease. *J.Clin.Microbiol.* 1989;27(1):58-61.
77. Dumler JS. Molecular diagnosis of Lyme disease: review and meta-analysis. *Mol.Diagn.* 2001;6(1):1-11.
78. Eiffert H, Ohlenbusch A, Christen HJ, Thomssen R, Spielman A, Matuschka FR. Nondifferentiation between Lyme disease spirochetes from vector ticks and human cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1995;171(2):476-9.

79. Lebec AM. Polymerase chain reaction in diagnosis of *Borrelia burgdorferi* infections and studies on taxonomic classification. *APMIS Suppl* 2002(105):1-40.
80. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N.Engl.J.Med.* 1994;330(4):229-34.
81. Hunfeld K-P, Oschmann P, Kaiser R, Schulze J, Brade V. Diagnostics. In: Oschmann P, Kraiczky P, Halperin J, Brade V, editors. *Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis*. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 1999. p. 80-103.
82. Magnarelli LA, Anderson JF, Johnson RC, Nadelman RB, Wormser GP. Comparison of different strains of *Borrelia burgdorferi sensu lato* used as antigens in enzyme-linked immunosorbent assays. *J.Clin.Microbiol.* 1994;32(5):1154-8.
83. Hauser U, Lehnert G, Wilske B. Diagnostic value of proteins of three *Borrelia* species (*Borrelia burgdorferi sensu lato*) and implications for development and use of recombinant antigens for serodiagnosis of Lyme borreliosis in Europe. *Clin.Diagn.Lab Immunol.* 1998;5(4):456-62.
84. Hauser U, Krahl H, Peters H, Fingerle V, Wilske B. Impact of strain heterogeneity on Lyme disease serology in Europe: comparison of enzyme-linked immunosorbent assays using different species of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *J Clin.Microbiol.* 1998;36(2):427-36.
85. Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R, Wilske B. Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *J Clin.Microbiol.* 1997;35(6):1433-44.
86. Hauser U, Lehnert G, Wilske B. Validity of interpretation criteria for standardized Western blots (immunoblots) for serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe. *J.Clin.Microbiol.* 1999;37(7):2241-7.
87. Kaiser R. False-negative serology in patients with neuroborreliosis and the value of employing of different borrelial strains in serological assays. *J Med.Microbiol.* 2000;49(10):911-5.
88. Mathiesen MJ, Christiansen M, Hansen K, Holm A, Asbrink E, Theisen M. Peptide-based OspC enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J.Clin.Microbiol.* 1998;36(12):3474-9.
89. Hansen K. Lyme neuroborreliosis: improvements of the laboratory diagnosis and a survey of epidemiological and clinical features in Denmark 1985-1990. *Acta Neurol.Scand.Suppl* 1994;151:1-44.
90. Hansen K, Pii K, Lebec AM. Improved immunoglobulin M serodiagnosis in Lyme borreliosis by using a mu-capture enzyme-linked immunosorbent assay with biotinylated *Borrelia burgdorferi* flagella. *J.Clin.Microbiol.* 1991;29(1):166-73.
91. Marangoni A, Sparacino M, Mondardini V, Cavrini F, Storni E, Donati M et al. Comparative evaluation of two enzyme linked immunosorbent assay methods and three Western Blot methods for the diagnosis of culture-confirmed early Lyme borreliosis in Italy. *New Microbiol.* 2005;28(1):37-43.
92. Marangoni A, Sparacino M, Cavrini F, Storni E, Mondardini V, Sambri V et al. Comparative evaluation of three different ELISA methods for the diagnosis of early culture-confirmed Lyme disease in Italy. *J.Med Microbiol.* 2005;54(Pt 4):361-7.
93. Hansen K, Hindersson P, Pedersen NS. Measurement of antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum improves serodiagnosis in Lyme disease. *J.Clin.Microbiol.* 1988;26(2):338-46.
94. Mathiesen MJ, Hansen K, Axelsen N, Halkier-Sorensen L, Theisen M. Analysis of the human antibody response to outer surface protein C (OspC) of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, and *B. afzelii*. *Med.Microbiol.Immunol.(Berl)* 1996;185(3):121-9.
95. IDEIA TM. *Borrelia burgdorferi* IgM. Code No. K6030.DAKO Ltd.
96. IDEIA TM. *Borrelia burgdorferi* IgG. Code No. K6029.DAKO Ltd.
97. Enzygnost *Borrelia*-test.Dade Behring
98. Goossens HA, van den Bogaard AE, Nohlmans MK. Evaluation of fifteen commercially available serological tests for diagnosis of Lyme borreliosis. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 1999;18(8):551-60.
99. Hansen K, Lebec AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol.* 1991;30(2):197-205.
100. IDEIA TM. Lyme Neuroborreliosis. Code No. K6028.DAKO Ltd.
101. CDC. Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 1995;44(31):590-1.
102. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J.Infect.Dis.* 1993;167(2):392-400.
103. Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J.Clin.Microbiol.* 1995;33(2):419-27.
104. Wilske B., Zöller, L., Brade, V., Eiffert, H., Göbel, U. B., Stanek, G., and Pfister, H.-W. MIQ. Quality Standards for the microbiological diagnosis of infectious diseases. Accessed April 2006. <http://pollux.mpk.med.uni-muenchen.de/alpha1/nrz-borrelia/miq-lyme/index.html>
105. Robertson J, Guy E, Andrews N, Wilske B, Anda P, Granstrom M et al. A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J.Clin.Microbiol.* 2000;38(6):2097-102.
106. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, Blanco JR et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin.Microbiol.Infect* 2004;10(12):1108-32.
107. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme disease. *Med.Clin.North Am.* 2002;86(2):311-40.
108. Wormser GP, Carbonaro C, Miller S, Nowakowski J, Nadelman RB, Sivak S et al. A limitation of 2-stage serological testing for Lyme disease: enzyme immunoassay and immunoblot assay are not independent tests. *Clin.Infect.Dis.* 2000;30(3):545-8.
109. Blaauw AA, van Loon AM, Schellekens JF, Bijlsma JW. Clinical evaluation of guidelines and two-test approach for Lyme disease. *Rheumatology.(Oxford)* 1999;38(11):1121-6.
110. Bakken LL, Callister SM, Wand PJ, Schell RF. Interlaboratory comparison of test results for detection of Lyme disease by 516 participants in the Wisconsin State Laboratory of Hygiene/College of American Pathologists Proficiency Testing Program. *J.Clin.Microbiol.* 1997;35(3):537-43.
111. Porwancher R. A reanalysis of IgM Western blot criteria for the diagnosis of early Lyme disease. *J Infect Dis* 1999;179(4):1021-4.
112. Dessau RB, Skov F. Modelling the combined predictive value ELISA and Western blot for Lyme disease in a Danish population with a Bayesian network. *Clin.Microbiol.Infect* 2003;9(Suppl 1):37-8.
113. Lomholt H, Lebec AM, Hansen K, Brandrup F, Halkier-Sorensen L. Long-term serological follow-up of patients treated for chronic cutaneous borreliosis or culture-positive erythema migrans. *Acta Derm.Venereol.* 2000;80(5):362-6.

114. Statens Seruminstitut. *Treponema pallidum*: Antistoffer, evt. intratekale syntese af antistoffer. www.ssi.dk
115. Karlsson M. Western immunoblot and flagellum enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of Lyme borreliosis. *J.Clin.Microbiol.* 1990;28(9):2148-50.
116. Hansen K, Asbrink E. Serodiagnosis of erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by the *Borrelia burgdorferi* flagellum enzyme-linked immunosorbent assay. *J.Clin.Microbiol.* 1989;27(3):545-51.
117. Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Svenungsson B, Hansen K, Stiernstedt G. Serological follow-up after treatment of patients with erythema migrans and neuroborreliosis. *J.Clin.Microbiol.* 1994;32(6):1519-25.
118. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993;43(1):169-75.
119. Mathiesen MJ, Holm A, Christiansen M, Blom J, Hansen K, Ostergaard S et al. The dominant epitope of *Borrelia garinii* outer surface protein C recognized by sera from patients with neuroborreliosis has a surface-exposed conserved structural motif. *Infect Immun.* 1998;66(9):4073-9.
120. Kristoferitsch W. Neurological manifestations of Lyme borreliosis: clinical definition and differential diagnosis. *Scand.J.Infect Dis.Suppl* 1991;77:64-73.:64-73.
121. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta Paediatr.Suppl* 1993;386:1-75.:1-75.
122. Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians. *Ann.Intern.Med.* 1997;127(12):1106-8.
123. Nowakowski J, Schwartz I, Liveris D, Wang G, Aguero-Rosenfeld ME, Girao G et al. Laboratory diagnostic techniques for patients with early Lyme disease associated with erythema migrans: a comparison of different techniques. *Clin.Infect.Dis.* 2001;33(12):2023-7.
124. Carroll JF, Kramer M. Different activities and footwear influence exposure to host-seeking nymphs of *Ixodes scapularis* and *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae). *J.Med Entomol.* 2001;38(4):596-600.
125. Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J.Infect Dis* 1997;175(4):996-9.
126. Schreck CE, Fish D, McGovern TP. Activity of repellents applied to skin for protection against *Amblyomma americanum* and *Ixodes scapularis* ticks (Acari: Ixodidae). *J.Am.Mosq.Control Assoc.* 1995;11(1):136-40.
127. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of Lyme disease. *Pediatrics* 2000;105(1 Pt 1):142-7.
128. Salafsky B, He YX, Li J, Shibuya T, Ramaswamy K. Short report: study on the efficacy of a new long-acting formulation of N, N-diethyl-m-toluamide (DEET) for the prevention of tick attachment. *Am.J.Trop.Med Hyg.* 2000;62(2):169-72.
129. Evans SR, Korch GW, Jr., Lawson MA. Comparative field evaluation of permethrin and deet-treated military uniforms for personal protection against ticks (Acari). *J.Med Entomol.* 1990;27(5):829-34.
130. Jaenson TG, Fish D, Ginsberg HS, Gray JS, Mather TN, Piesman J. Methods for control of tick vectors of Lyme borreliosis. *Scand.J.Infect Dis Suppl* 1991;77:151-7.:151-7.
131. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N.Engl.J.Med.* 2001;345(2):79-84.
132. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin.Infect Dis* 2000;31 Suppl 1:1-14.
133. Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. *J.Gen.Intern Med* 1996;11(6):329-33.
134. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N.Engl.J.Med* 2001;345(2):79-84.
135. Merenstein D, Rosenbaum D. Can antibiotic prophylaxis within 72 hours of a tick bite prevent Lyme disease? *J.Fam.Pract.* 2001;50(10):840.
136. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. *N.Engl.J.Med* 1998;339(4):209-15.
137. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, Patella SJ, Bryant G, Haselby R et al. A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium. *N.Engl.J.Med* 1998;339(4):216-22.
138. Thanassi WT, Schoen RT. The Lyme disease vaccine: conception, development, and implementation. *Ann Intern Med* 2000;132(8):661-8.
139. Sigal LH. Vaccination for Lyme disease: cost-effectiveness versus cost and value. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1439-42.
140. Recommendations for the use of Lyme disease vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm.Rep.* 1999;48(RR-7):1-5.
141. Manufacturer discontinues only Lyme disease vaccine. *FDA.Consum.* 2002;36(3):5.
142. Crowe B. Development of a novel, multivalent OspA based vaccine for Lyme borreliosis. Oral presentation. 10th international conference on Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Vienna.: 2005.
143. Kraiczy P, Weigand J, Wichelhaus TA, Heisig P, Backes H, Schafer V et al. In vitro activities of fluoroquinolones against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2001;45(9):2486-94.
144. Dever LL, Jorgensen JH, Barbour AG. In vitro antimicrobial susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi*: a microdilution MIC method and time-kill studies. *J.Clin.Microbiol.* 1992;30(10):2692-7.
145. Johnson RC, Kodner CB, Jurkovich PJ, Collins JJ. Comparative in vitro and in vivo susceptibilities of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* to cefuroxime and other antimicrobial agents. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1990;34(11):2133-6.
146. Johnson RC, Kodner C, Russell M. In vitro and in vivo susceptibility of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, to four antimicrobial agents. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1987;31(2):164-7.
147. Hunfeld KP, Kraiczy P, Wichelhaus TA, Schafer V, Brade V. Colorimetric in vitro susceptibility testing of penicillins, cephalosporins, macrolides, streptogramins, tetracyclines, and aminoglycosides against *Borrelia burgdorferi* isolates. *Int.J.Antimicrob.Agents* 2000;15(1):11-7.

148. Hunfeld KP, Weigand J, Wichelhaus TA, Kekoukh E, Kraiczky P, Brade V. In vitro activity of mezlocillin, meropenem, aztreonam, vancomycin, teicoplanin, ribostamycin and fusidic acid against *Borrelia burgdorferi*. *Int.J.Antimicrob.Agents* 2001;17(3):203-8.
149. Boerner J, Failing K, Wittenbrink MM. In vitro antimicrobial susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi*: influence of test conditions on minimal inhibitory concentration (MIC) values. *Zentralbl.Bakteriol.* 1995;283(1):49-60.
150. Stiernstedt SH, Tadesse T, Wretling B. Dialysis culture for determination of MIC and MBC of benzylpenicillin against *Borrelia burgdorferi*. *APMIS* 1999;107(4):380-2.
151. Sicklinger M, Wienecke R, Neubert U. In Vitro Susceptibility Testing of Four Antibiotics against *Borrelia burgdorferi*: a Comparison of Results for the Three Genospecies *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, and *Borrelia burgdorferi Sensu Stricto*. *J Clin.Microbiol.* 2003;41(4):1791-3.
152. Gasser R, Wendelin I, Reisinger E, Bergloff J, Feigl B, Schafhalter I et al. Roxithromycin in the treatment of Lyme disease--update and perspectives. *Infection* 1995;23 Suppl 1:S39-43.:S39-S43.
153. Hansen K, Hovmark A, Lebech AM, Lebech K, Olsson I, Halkier-Sorensen L et al. Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans. *Acta Derm.Venereol.* 1992;72(4):297-300.
154. Levin JM, Nelson JA, Segreti J, Harrison B, Benson CA, Strle F. In vitro susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to 11 antimicrobial agents. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1993;37(7):1444-6.
155. Terekhova D, Sartakova ML, Wormser GP, Schwartz I, Cabello FC. Erythromycin resistance in *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2002;46(11):3637-40.
156. Bockenstedt LK, Mao J, Hodzic E, Barthold SW, Fish D. Detection of attenuated, noninfectious spirochetes in *Borrelia burgdorferi*-infected mice after antibiotic treatment. *J.Infect Dis* 2002;186(10):1430-7.
157. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Bittker S, Cooper D, Goldberg N et al. Failure to isolate *Borrelia burgdorferi* after antimicrobial therapy in culture-documented Lyme borreliosis associated with erythema migrans: report of a prospective study. *Am.J.Med* 1993;94(6):583-8.
158. Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayer R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990;18(2):91-6.
159. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124(9):785-91.
160. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990;336(8728):1404-6.
161. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138(9):697-704.
162. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N.Engl.J.Med* 1997;337(5):289-94.
163. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhaupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch.Neurol.* 1989;46(11):1190-4.
164. Karlsson M, Hammers S, Nilsson-Ehle I, Malmberg AS, Wretling B. Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1996;40(5):1104-7.
165. Dotevall L, Hagberg L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1989;33(7):1078-80.
166. Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin.Infect Dis* 1999;28(3):569-74.
167. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994;44(7):1203-7.
168. Karkkonen K, Stiernstedt SH, Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. *Scand.J.Infect Dis.* 2001;33(4):259-62.
169. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J.Infect Dis* 1991;163(2):311-8.
170. Mullegger RR, Millner MM, Stanek G, Spork KD. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children--a prospective study. *Infection* 1991;19(4):279-83.
171. Eichenfield AH, Goldsmith DP, Benach JL, Ross AH, Loeb FX, Doughty RA et al. Childhood Lyme arthritis: experience in an endemic area. *J.Pediatr.* 1986;109(5):753-8.
172. Culp RW, Eichenfield AH, Davidson RS, Drummond DS, Christofersen MR, Goldsmith DP. Lyme arthritis in children. An orthopaedic perspective. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1987;69(1):96-9.
173. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(6):878-88.
174. Carlson D, Hernandez J, Bloom BJ, Coburn J, Aversa JM, Steere AC. Lack of *Borrelia burgdorferi* DNA in synovial samples from patients with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2705-9.
175. Hansen K, Mathiesen MJ. Lyme borreliose. *EPI-NYT* 1994;23.