

Lyme Borreliose

Klinik, diagnostik og behandling i Danmark

Arbejdsgruppens medlemmer:

Ram B. Dessau, Klinisk Mikrobiologisk afdeling, Slagelse Sygehus, Region Sjælland

Jette M. Bangsborg, Klinisk Mikrobiologisk afdeling, Herlev Hospital, Region Hovedstaden

Klaus Hansen, Neurologisk afdeling, Rigshospitalet, Region Hovedstaden

Anne-Mette Lebech, Infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden

Finn Sellebjerg, Neurologisk afdeling, Rigshospitalet, Region Hovedstaden

Sigurdur Skarphedinsson, Infektionsmedicinsk afdeling Q, Odense Universitetshospital, Region Syddanmark

Christian Østergaard, Klinisk Mikrobiologisk afdeling, Hvidovre Hospital, Region Hovedstaden

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

2. Udgave 2014

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.dskm.dk angives
- 3) Teksten må ikke ændres eller reproduceres uden skriftlig tilladelse.

Der kan forekomme opdateringer, når forfattergruppen skønner, at der er væsentlige nyheder

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

Forord og sammenfatning 2. udgave 2014.....	3
Sidste nyt og sammenfatning	3
Tabel 1. Sammenfatning af klinik og diagnostik	5
Tabel 2. Antibiotisk behandling.....	6
Naturhistorie, ætiologi og patogenese	7
Bakterien	7
Vektor og den zoonotiske cyklus.....	7
Patogenese.....	9
Klinisk epidemiologi	11
Kliniske manifestationer af Lyme borreliose	13
Kliniske karakteristika	13
Stadium 1: Tidlig lokaliseret infektion - Erythema migrans.....	13
Stadium 2: Dissemineret infektion, tidlig fase.....	14
Multipel erythema migrans	14
<i>Borrelia</i> lymphocytom.....	14
Neuroborreliose - tidlig.....	14
Tidlig neuroborreliose hos børn.....	15
<i>Borrelia</i> carditis	15
<i>Borrelia</i> arthritis.....	15
Stadium 3: Dissemineret infektion, sen fase.....	16
Acrodermatitis chronica atrophicans	16
Kronisk neuroborreliose - sene neurologiske manifestationer.....	16
Andre manifestationer.....	17
Borreliose i øjne og indre øre.....	17
Graviditet	17
Post Lyme borreliose syndrom	17
”Persisterende Lyme borreliose”	21
Laboratoriediagnostik	22
Hovedpunkter.....	22
Hvad er nyt.....	22
Direkte detektion af <i>B. burgdorferi</i> s.l.....	24
Indirekte detektion af <i>B. burgdorferi</i> s.l.	24
Tolkning af <i>Borrelia</i> specifikke antistofmålinger.....	27
Valg af laboratorietest.....	28
To-trins strategi.....	28
Sammenfattende anbefalinger om profylakse ved flåtbid.....	32
Behandling	32
<i>In vitro</i> resultater og dyremodeller.....	32
Kliniske studier	33
Anmeldelse og Diagnosekodning	36
Potentielle interessekonflikter:	37

Forord og sammenfatning 2. udgave 2014.

Det er snart 30 år siden, at Lyme borreliose blev beskrevet som en samlet klinisk og ætiologisk enhed. Hermed bringes anden udgave af denne oversigtartikel/klaringsrapport målrettet til danske forhold.

Siden første udgave af rapporten i 2006 har der været en diskussion vedrørende:

1. Varighed af antibiotisk behandling.
2. Diagnostiske metoder til Lyme borreliose
3. Post Lyme Disease Syndrome (PLDS) og mulighed for kronisk borreliose med uklare sygdomsbilleder

Arbejdsgruppen har gennemgået den nye litteratur indenfor området. Gennemgangen har vist, at der ikke er sket ændringer i de grundlæggende kliniske anbefalinger eller i beskrivelsen af det kliniske spektrum (1).

Rapporten har gennemgået en omfattende omskrivning med opdatering af litteraturlisten og indledes med et nyt sammenfattende afsnit.

Sidste nyt og sammenfatning

1. Behandling:
 - a. Doxycyclindosis (alternativ ved erythema migrans) er øget til 100 mg x 2 i 10 dage. Således er de danske retningslinjer ensrettet med udenlandske rekommandationer. Der er ikke evidens for denne dosisøgning.
 - b. Rekommandationer for behandling af neuroborreliose er ændret fra 10 dage til 10-14 dage (kronisk neuroborreliose dog altid 14 dage). Der er ikke evidens for, at 14 dages behandling er bedre end 10, men med ændringen er de danske retningslinjer bragt i overensstemmelse med skandinaviske og europæiske rekommandationer.
2. Laboratorie diagnostik:
 - a. Direkte metoder til påvisning af *Borrelia burgdorferi* (dyrkning og PCR) er ikke sensitive nok til rutinediagnostik fra hverken blod eller CSF og anvendes derfor ikke.
 - b. Påvisning af specifikke antistoffer er fortsat 1. valg. For indikationer, se Tabel 1.
 - c. Det er ikke vist, at supplerende immunoblot metoder forbedrer den diagnostiske nøjagtighed (hverken sensitivitet eller specificitet) ved måling af specifikke antistoffer.
3. Post Lyme Disease Syndrom (PLDS):

Det er beskrevet, at nogle patienter har vedvarende oftest uspecifikke symptomer (> 6 måneder) efter relevant antibiotisk behandling. Der er ikke fundet evidens for persisterende infektion. Det er også uklart, om PLDS overhovedet er et selvstændigt fænomen, da lignende subjektive symptomer også er særdeles hyppige i baggrundsbefolkningen. Disse symptomer må betragtes som uspecifikke følger (sequelae) i lighed med symptomer efter både andre CNS infektioner og sygdomme mere generelt. Randomiserede kontrollerede undersøgelser viser ingen effekt af yderligere og eventuelt langvarig antibiotisk behandling i forhold til placebo. En nylig litteraturgennemgang fra 2010 konkluderede fortsat, at der ikke er holdepunkt for at ændre anbefalinger, og at der ikke er påvist effekt af langvarig antibiotisk behandling hos patienter med PLDS(2;3).

4. Biologi og patogenese:
Der er de senere år tilføjet mange grundvidenskabelige detaljer om biologi og patogenese for *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s.l.*). Videnskabeligt er *B. burgdorferi s.l.* og skovflåter et væsentligt forskningsfelt med stigende forsknings- og publikationsaktivitet bredt fordelt fra grundvidenskabelig molekylærbiologi over immunologi til patologi, økologi, epidemiologi og klinik. Forståelsen af livsmekanismerne for *B. burgdorferi* er derfor blevet mere dybtgående og detaljeret.
5. Diagnosekodning:
SKS koder til Diagnosekodning af *Borrelia* infektioner er forenklet, idet nogle ældre diagnosekoder er udgået (Tabel 8 side 36).
6. Case definitions:
Der er udkommet opdaterede europæiske ”case definitions” i 2011 (1).

Tabel 1. Sammenfatning af klinik og diagnostik

Tabel 1. Klinisk inddeling og valg af laboratoriediagnostik.

Manifestation	Karakteristik	Laboratorie diagnostik
Stadie 1: Tidlig lokaliseret infektion. Inkubationstid 3-30 dage		
Erythema migrans	Velafrænset erythem, der langsomt spreder sig fra bidstedet over uger til måneder, undertiden med central opklaring.	Klinisk diagnose, serologi anbefales ikke rutinemæssigt pga lav sensitivitet (kun 60 % udvikler specifikke <i>Borrelia</i> antistoffer)
Stadie 2: Tidlig dissemineret infektion. Inkubationstid 2 uger til 3 måneder		
Multipel erythema migrans	Flere erythema migrans læsioner uden relation til bidstedet. Forekommer sjældnere i Europa	<i>Borrelia</i> specifikke IgM/IgG antistoffer
Lymfocytom	Smertefri blåviolette tumorlignende hudforandringer. Ofte lokaliseret svarende til øreflippen (børn) eller brystvorter (voksne). Sjælden.	<i>Borrelia</i> specifikke IgM/IgG antistoffer. Hudbiopsi mhp histologi støtter diagnosen
Neuroborreliose	Hyppigst er en meningoradiculitis. Karakteristisk herfor er radikulære smerter, kranienervepareser (hyppigst n. facialis), og ekstremitetspareser. Isoleret serøs meningitis ses især hos børn. Hyppigste forekommende 2. stadie manifestation i Europa.	Diagnosen kræver lumbalpunktur. Pleocytose i spinalvæsken og intrathekal <i>Borrelia</i> specifik IgM/IgG antistof syntese. Patienter med neuroborreliose kan være seronegative for specifikke antistoffer op til 6-8 uger efter debut af neurologiske symptomer
Neuroborreliose med CNS affektion	En let myelitis som led i en svær radikulitis. Encephalitis forekommer ikke	
Carditis	Karakteristisk er bradyarytmier med fluktuerende AV-blok grad 1-3. Varighed sædvanligvis 1-2 uger. Patienten observeres under indlæggelse, evt. temporær pacemaker. Spontan helbredelse. Sjælden.	<i>Borrelia</i> specifikke IgM/IgG antistoffer
Arthritis	Oftest monoarthritis involverende de store led, hyppigt knæled. Forekommer sjældent i Europa.	<i>Borrelia</i> specifikke IgG antistoffer
Stadie 3. Sen dissemineret infektion. Inkubationstid > 6 måneder		
Acrodermatitis chronica atrophicans	Udslæt, som langsomt udvikles til blålig misfarvning. Hyppigst svarende til håndryg, fodryg, underben eller albue. Der kan være ledsagende polyneuropati. I den sidste fase indtræder atrofi. Denne manifestation af sen borreliose ses kun i Europa.	Specifikke <i>Borrelia</i> IgG antistoffer (ofte med kraftig reaktivitet).
Kronisk/intermitterende arthritis	Oftest monoarthritis af vekslende intensitet. Hyppigst knæled. Sjælden i Europa	<i>Borrelia</i> specifikke IgG antistoffer (ofte med kraftig reaktivitet)
Neuroborreliose med CNS affektion	Sygdomsvarighed > 6 mdr. Kronisk progressiv encephalomyelitis. Kronisk myelopati, kronisk meningitis, meningovaskulær involvering med lakunære infarkter. Meget sjælden, 3-4 tilfælde årligt i Danmark.	Diagnosen kræver lumbalpunktur Pleocytose i spinalvæsken og intrathekal <i>Borrelia</i> specifik IgG antistof syntese

Tabel 2. Antibiotisk behandling.

1. Intravenøs penicillin er førstevalg ved neuroborreliose.
2. Ved peroral behandling af neuroborreliose og multipel erythema migrans gives doxycyclin.
3. Peroral penicillin er førstevalg ved de andre kliniske manifestationer

Tabel 2. Valg af antibiotika 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 100 mg x 2 i 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 x 3 i 10 dage (børn: 0,15 MIE/kg pr. døgn) (se tekst)
Terapivalg	<i>Neuroborreliose</i> Inj. penicillin G 5 MIE x 4 i 10-14 dage (børn: 0,4 MIE/kg pr. døgn)
Alternativer	Tabl. doxycyclin 200 mg x 2 1. døgn, herefter 100 mg x 2 i alt 10-14 dage (børn over 12 år samme dosis) (ved moderate smerter og upåvirket almentilstand). Ved penicillinallergi: Inj. ceftriaxon 2 g x 1 i 10-14 dage (børn: 50 mg/kg pr. døgn) eller Inj. cefotaxim 2 g x 3 i 10-14 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 afsnit om neuroborreliose side 14-15).
Terapivalg	<i>Kronisk neuroborreliose</i> Som neuroborreliose. Behandlingsvarighed 14 dage
Terapivalg	<i>Borrelia arthritis</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>Lymfocytom og Acrodermatitis chronica atrophicans</i> Som <i>Borrelia</i> arthritis

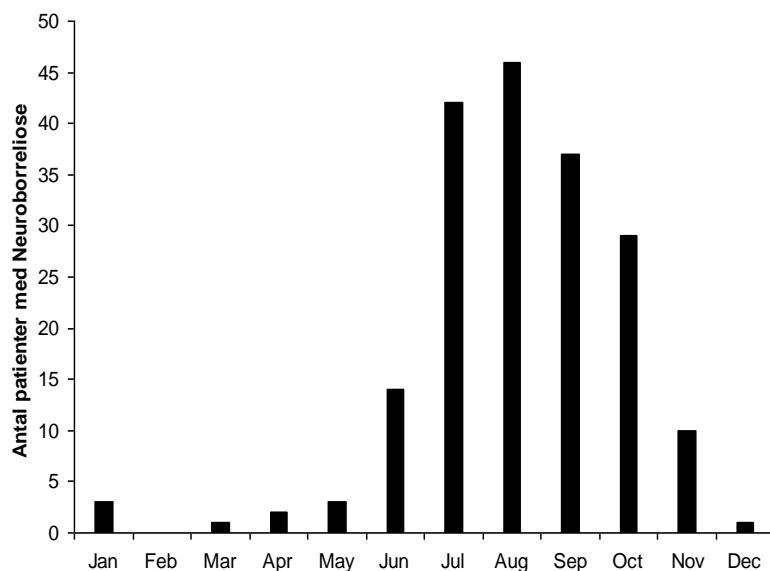
Naturhistorie, ætiologi og patogenese

Bakterien

Borrelia burgdorferi sensu lato er ætiologisk agens til Lyme borreliose. *Borrelia burgdorferi sensu lato* er en samlebetegnelse for mindst 18 forskellige species, hvor *B. afzelii*, *B. burgdorferi sensu stricto* og *B. garinii* er de hyppigste humanpatogene, men enkelte andre arter er også påvist i kliniske prøver fra mennesker (4). I Europa forekommer alle 3 humanpatogene stammer, men i USA er det kun *B. burgdorferi s.s.*, der er årsag til sygdom hos mennesker. De fleste øvrige species er isoleret fra skovflåter. *B. burgdorferi* er en gramnegativ, proptrækkerformet, bevægelig, mikroaerofil stav ("spirokæt") 0,2-0,5µm i diameter og 8-30µm lang. 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 med at tilpasse sig forskellige miljøer i værtsdyr og skovflåt (en arthropode). Den vekslende ekspresion af overfladeantigener er væsentlig for, at *B. burgdorferi s.l.* kan overleve langvarige ophold ved lav temperatur i flåtens tarm, migrere fra flåtens tarmkanal via spytkirtlerne til pattedyrsværten, etablere infektion og beskytte sig imod immunsystemet. *B. burgdorferi s.l.* kan ikke overleve frit i naturen, men skal passere direkte mellem flåt og værtsdyr, da *B. burgdorferi s.l.* er afhængig af komplekse næringsstoffer fra værtsorganismen.

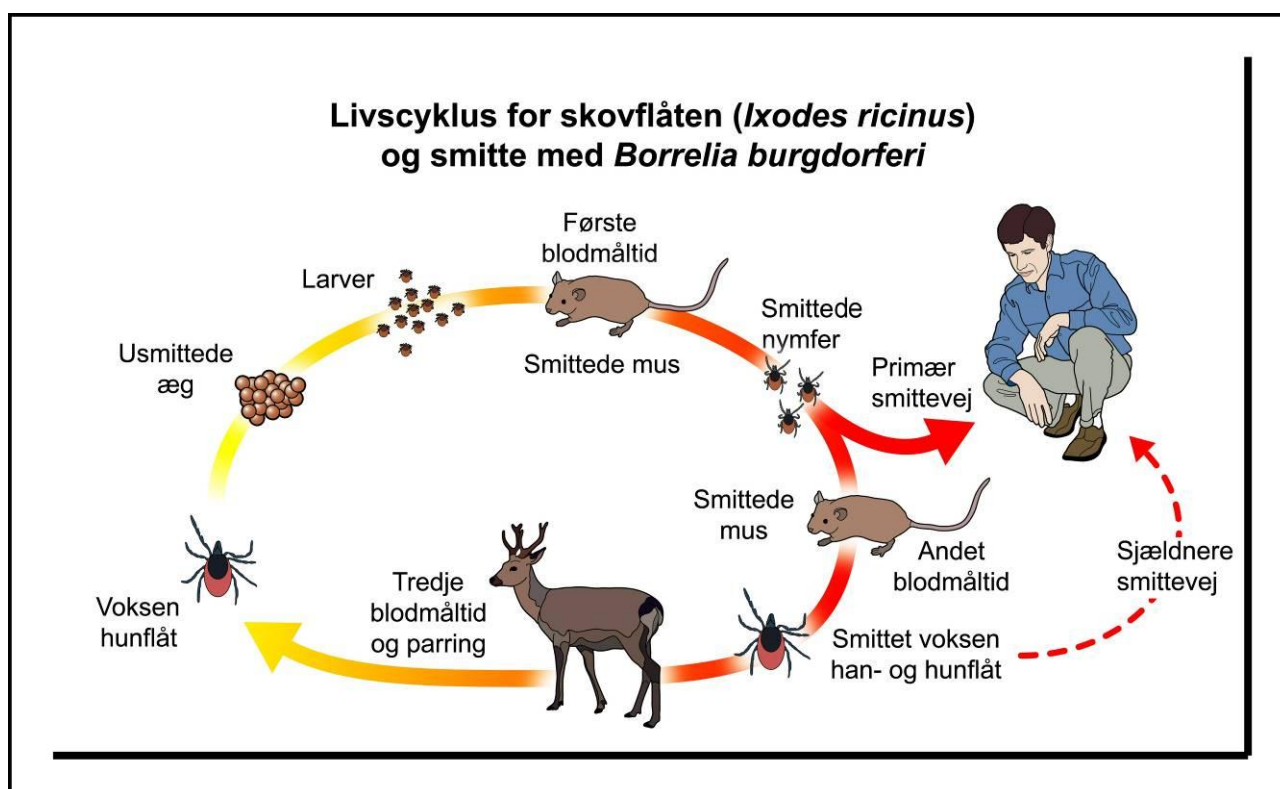
Vektor og den zoonotiske cyklus.

Lyme borreliose er en zoonose og mennesket er en tilfældig vært. *B. burgdorferi s.l.* overføres ved bid af skovflåten (*Ixodes species*). Flåten er aktiv fra tidligt forår til sent efterår, når temperaturen er over 5 °C. Den typiske årstidsvariation for flåten afspejler sig i forekomsten af human sygdom (Figur 1).



Figur 1. Årstidsvariation for diagnosetidspunkt for patienter med neuroborreliose (5).

Skovflåten gennemlever en 2-3-årig livscyklus (6), hvor den udvikler sig fra æg over larve og nymfe til den voksne flåt. For hvert af de 3 stadier kræves et blodmåltid. Reservoiret er små gnavere, specielt mus, og fugle, mens hjortevildt såsom rådyr er væsentlige for flåternes kønnede formering. Infektionsraten varierer geografisk og fra år til år. I studier fra Danmark og Sverige er ca. 15 % af nymfer inficeret med *B. burgdorferi s.l.* (7;8), men dette kan formentlig variere meget i forskellige biotoper og fra år til år. I Europa rapporteres fra 5 % af nymfer og 6 % af voksne flåter til op mod 50 % inficerede med *B. burgdorferi* (9-14). Nymfestadiet er hovedansvarligt for overførsel af *B. burgdorferi s.l.* til mennesker, da det dominerer talmæssigt, og fordi nymferne ofte bliver overset (størrelse på 1-2 mm). I et nyere svensk studie var 19 % af flåter fjernet fra et menneske PCR positive for *Borrelia* DNA. Med kvantitativ PCR fandtes fra 10^2 til 10^5 spirokæter per flåt (8). Flåten skal suge blod op til et døgn, før der er betydende risiko for, at den overfører *B. burgdorferi s.l.* til værtsdyret (15;16). Derfor anbefales det at fjerne flåter hurtigst muligt. Spirokæterne findes i flåtens tarmsystem. Både temperaturstigning og blodkomponenter i flåtens tarm aktiverer deling og spirokæternes vandring til flåtens spytkirtel. Selve flåtbidde er smertefrit, men efterfølges ofte af en let eleveret, kløende evt. misfarvet lokalreaktion på få mm. Under blodmåltidet sker der en opformering af antallet af *Borrelia* bakterier i flåtens tarm, mens der bliver færre og færre *Borrelia* bakterier i flåtens tarm, jo længere der går inden næste blodmåltid, hvor flåten befinder sig i naturen ved lavere temperaturer.



Figur 2. Livscyklus for *Ixodes* sp. med musen som eksempel på værtsdyr.

B. burgdorferi s.l. er påvist i en række beslægtede *Ixodes* flåter. Kun 4 arter er fundet i stand til at overføre smitte til mennesker, mens resten er bærere eller kun har betydning for overførsel af *B. burgdorferi s.l.* 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 (17-19). Der er fx fundet korrelation mellem forekomsten af neuroborreliose, flåtkoncentration og rådyrbestand i de danske amter (19).

Patogenese

Klinisk Lyme borreliose synes primært at ramme mennesker, mens det naturlige reservoir af værter i naturen, såsom rådyr, mus og fugle, formentlig enten ikke udvikler sygdom eller måske mild sygdom, som ikke har betydning for dyrenes overlevelse i naturen (20).

Efter inokulation i værtens subcutis sker der først en opformering lokalt på bidstedet og herefter en spredning. I dyremodeller er der ikke påvist opformering af *B. burgdorferi s.l.* udover initialt ved bidstedet. Dette synes også at være tilfældet hos mennesker, hvor *B. burgdorferi s.l.* i mange tilfælde ikke kan påvises i kliniske prøver på grund af den lave koncentration, undtagen i hudbiopsier (21;22). *B. burgdorferi s.l.* er en ekstracellulært levende mikroorganisme og har en evne til at binde sig til kollagenstrukturer og glucosaminoglycaner. Der dannes ingen kendte toksiner, og patogenesen menes betinget af immunsystemets reaktioner i værten. Den store variabilitet i sygdomsmanifestationerne forklares hypotetisk ved det komplekse samspil mellem bakterien og værtens immunsystem med variationer i begges genotyper, og deraf følgende variationer i tropisme for forskellige væv. Dermatoborreliose er primært associeret med *B. afzelii*, mens *B. garinii* oftest fremkalder neuroborreliose. *B. burgdorferi s.s.* er associeret med arthritis beskrevet i USA (23-25). I visse tilfælde etableres langvarige infektioner (fx acrodermatitis chronica atrophicans) på trods af et stærkt humoralt og cellulært immunrespons.

B. burgdorferi s.l. har flere måder, hvorpå den undviger immunsystemet, fx resistens mod komplement ved at binde værtens komplement kontrolproteiner. *B. burgdorferi s.l.* binder endvidere værtens plasminogen, som omdannes til plasmin, et stærkt proteolytisk enzym, som kan nedbryde fibrin og fibronectin (ekstracellulær matrix). Dette bidrager til spredningen af *B. burgdorferi s.l.* og dermed den forholdsvis kraftige patogene effekt i forhold til det meget lille antal mikroorganismer i vævet. En anden mekanisme er antigenvariation, hvor *B. burgdorferi s.l.* kan variere udtrykket af overfladeproteiner (fx VlsE). Dette har været vanskeligt at studere, da bakterier opformeret i kultur udtrykker andre antigener end ved naturlig infektion af værtens væv. De senere år er det imidlertid blevet muligt at udføre studier med genetisk manipulerede *B. burgdorferi s.l.*, hvorved betydningen af gener og proteiner kan kortlægges. *B. burgdorferi s.l.* kan også udnytte de immunhæmmende proteiner fra flåtens spytkirtel. Det er vist, 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 hæmmer antistofresponset mod fremmede antigener i mus ved at hæmme CD4+ T-celle aktivering. Salp15 bindes til OspC, og *B. burgdorferi* coatede med Salp15 giver anledning til en øget bakteriemængde i mus flere uger efter inokulation. Dette er også tilfældet hos mus, der var immune efter tidligere *Borrelia* infektion. Omvendt har man kunnet hæmme *Borrelia* infektionen i mus, når musene blev inficeret af Salp15-depleterede flåter. Resultaterne tyder på, at *B. burgdorferi* dermed låner en praktisk "regnfrakke" fra flåten, der beskytter mod immunreaktioner. Der opdages stadig nye facetter af det komplekse samspil mellem flåt, vært og bakterie, og mange detaljer i patogenesen er ikke belyst endnu. Billedet kompliceres yderligere af stor genetisk og geografisk variation. Det er typisk, at molekylærbiologiske detaljer, som fx op- og nedregulering af overfladeproteiner, ikke altid kan genfindes i forskellige stammer af *B. burgdorferi s.l.*. Andre overlevelsesmekanismer er knyttet til bakteriens motilitet, hvorved *B. burgdorferi s.l.* kan migrere til "beskyttede nicher", såsom det mere tætte bindevæv i sener eller dermis.

Patogenesen ved *Borrelia* arthritis har længe været diskuteret, idet det er usikkert, om der er tale om en egentlig infektion (som for fx stafylokokker), eller om der snarere er tale om en reaktiv arthritis på grund af krydsreagerende antistoffer, som det fx kendes fra infektioner med visse patogene tarmbakterier, eller en kombination af begge. Der er ikke med sikkerhed dyrket *B. burgdorferi s.l.* fra led, selvom man kan påvise DNA ved PCR (21). *Borrelia* mRNA kan heller ikke påvises fra led i modsætning til hudbiopsier. Det fører til den hypotese, at led er en endestation, hvor *B. burgdorferi s.l.* trænger ind ved hæmatogen spredning, men overlever dårligt, da næringsgrundlaget er for ringe. *B. burgdorferi s.l.* bliver derfor defekt og dør ud. I de intraartikulære brusks- og bindevævsstrukturer fjernes resterne af bakterierne langsomt, og der opstår en betændelsesreaktion udløst af disse fremmedlegemer (26). Denne hypotese passer ganske godt med, at immunologisk betinget hævelse og smerter i leddet kan være forbigående og tidsmæssigt forskudt, idet symptomerne kan opstå på skift i flere led og derfor beskrives som migrerende (27). Ved erythema migrans ses både et kraftigt innat og adaptivt cellulært immunrespons med T-celler, makrofager og dendritceller, og der udtrykkes cytokiner, såsom interleukin-6 og interferon-gamma (28).

Patogenese og patologi ved neuroborreliose

Neuroborreliose i Europa er primært forårsaget af *B. garinii*, omend den molekulære basis for denne neurotropisme endnu ikke er afklaret (29). Det tager almindeligvis 2-4 uger fra primær infektion, det vil sige EM, at udvikle symptomatisk NB. Spirokæternes spredning til nervesystemet kan være hæmatogen, men en transneuronal migration fra infektionsstedet i huden langs perifere nerver til nerverødder, meninges og subarachnoidalrummet er også sandsynlig. Herfor taler en topografisk association med det oprindelige infektionslocus (bidstedet eller EM) og lokalisationen af det første symptom, enten smerter eller parese. Denne sammenhæng har kun været observeret og vist i Europa og er dermed nok knyttet til *B. garinii* (5;30-32). Lokal invasion af n. facialis nær inokulationsstedet har været vist i en rottemodel (33). At levende *Borrelia* befinder sig i cerebrospinalvæsken (CSV) er sikkert. De er identificerbare ved PCR eller dyrkning især i de første uger efter neurologisk symptomdebut. Levende *Borrelia* må selv ved kronisk neuroborreliose være i CNS, da penicillin er effektivt både på symptomer og inflammationen (5). Årsagen til de svære karakteristiske radikulære smerter er ukendt, men må være relateret til levende *Borrelia*, idet smerterne, som oftest er morfikaresistente, i løbet af få dage aftager markant og svinder for penicillin. Den histopatologiske vævsreaktion består primært af en lymfocytær infiltration med primært T-, men også B-celler, relativt mange plasmaceller og makrofager (34). Grundelementet i billedet ligner således den patologi, der ses ved erythema migrans og acrodermatitis. CSV ved neuroborreliose er domineret af polyclonale T-celler, og svaret på en lymfocytmarkør undersøgelse vil lyde: reaktiv T-celle domineret pleocytose som ved andre reaktive tilstande, fx viral meningitis eller neurosarcoïdose. *Borrelia* er primært patogen for mennesket. Dyremodeller for bl.a. neuroborreliose kræver som regel en immunosuppression for at etablere en dissemineret infektion. Den eneste dyremodel for neuroborreliose anvender Rhesus aben Macaque (35-37). Denne model har ligheder med de patologiske fund i mennesker og viser CSV pleocytose. *Borrelia* infiltrerer først og fremmest leptomeninges, nerverødder, de dorsale rodganglier, men ikke selve hjerneparenkymet og kun undtagelsesvis medulla spinalis. I det perifere nervesystem blev *Borrelia* lokaliseret til endoneuriet og bindevævet i de perifere nerver. Autopsi studier på patienter med neuroborreliose er fåtallige, men inflammationens lokalisation og karakteristika er i overensstemmelse med dyrestudierne (38-40). Autopsifund bekræfter det kliniske billede af meningovaskulær affektion med mindre småkars infarkter (lakuner), foruden især inflammation af leptomeninges, nerverødder og dorsale rodganglier. I perifere nerver, først og fremmest n. suralis biopsier, findes lejlighedsvis perivaskulær inflammation af vasa nervorum (41;42), hvilket forklarer

den altid aksonale nerveskade. Den intense inflammation i CSV, leptomeninges, nerverødder og sensoriske rodganglier anses for sekundært til, at det er her, spirokæten befinder sig og der ikke påvist toksin dannelse. Dette forhold forklarer den kliniske dominans af radikulære symptomer. Den lymfocytære inflammation i CSV forklarer, at talrige cytokiner har kunnet måles i CSV, dog uden at dette reelt har givet nogen bedre forståelse af patofysiologien (43;44). De seneste år har der været fokus på kemokinet CXCL13, som er en B-celle-attractant. På grund af en høj koncentration i CSV allerede i det tidlige forløb af neuroborreliose, dvs før det specifikke antistofsvær kan måles, har flere publikationer argumenteret for CXCL13's mulige diagnostiske værdi (45-47). Imidlertid er CXCL13 responset ikke specifikt og ses især ved andre intrathekale immunologiske processer med relativt høj B- og plasmacelle aktivering, som fx neurosyfilis (48). CXCL13 i CSV er muligvis en aktivitetsparameter for infektion ligesom WR er ved syfilis.

Det har været diskuteret, hvorvidt neuroborreliose forekommer som en perifer neuropati fx polyneuropati uden rodengagement og CSV inflammation, hvilket der ikke er evidens for. Ved neuroborreliose er der tale om en radikulo-neuropati med dominans af den første lokalisering og derfor en ledsagende CSV inflammation.

Det er veldokumenteret, at spontanforløbet ved neuroborreliose (dvs ubehandlet) i reglen er godartet og selvbegrænsende over 2-4 måneder (32;49;50). Årsagen til, at en *Borrelia* infektion hos få patienter tager et kronisk, ikke-selvbegrænsende forløb kendes ikke (51). En association mellem infektionsforløbet og værtsens HLA antigener kan ikke påvises ved neuroborreliose (52).

Sammenfatning

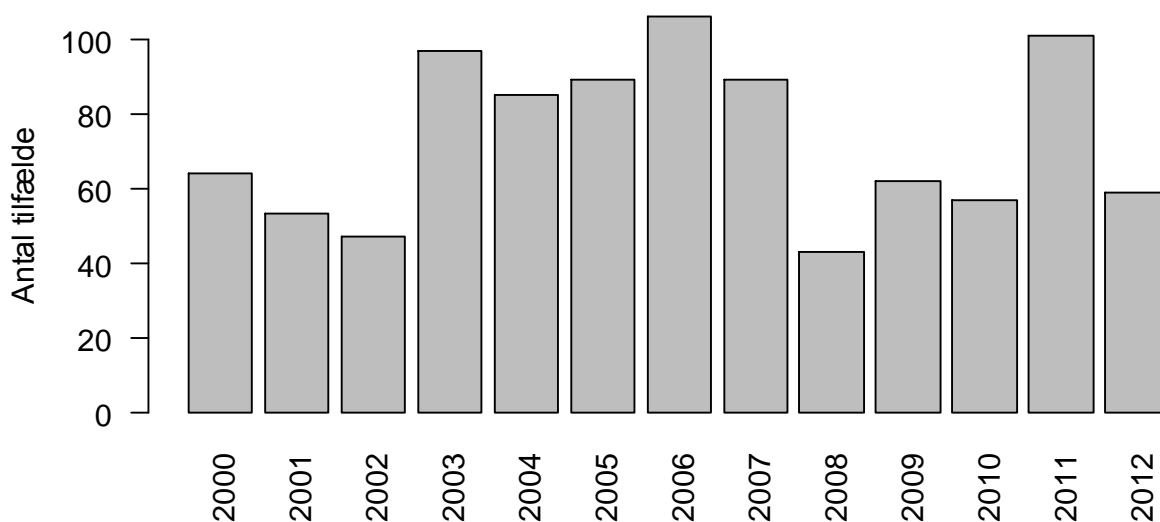
B. burgdorferi s.l. er en unik mikroorganisme, idet en stor del af de proteinkodende gener ikke genfindes hos andre organismer. Det er slående, at opformering af *Borrelia* bakterierne med øgning i antallet ved infektionen formentlig kun sker lokalt ved bidstedet i tilslutning til flåtens blodmåltid. Høje koncentrationer af *B. burgdorferi s.l.* kan ikke påvises andre steder end ved bidstedet, falder ved spredning af *B. burgdorferi s.l.* og hæmmes, efterhånden som værtsens immunrespons udvikles. Selv om der er få bakterieceller i den inficerede vært, kan *B. burgdorferi s.l.* alligevel udløse udtalte patologiske reaktioner og udvikle kronisk infektion. Samspillet mellem *B. burgdorferi s.l.*, flåter, mennesker og andre værter er præget af stor diversitet. Da *B. burgdorferi s.l.* ikke danner virulensfaktorer og er ekstracellulær, kan man sammenfattende beskrive patogenesen som en betændelsesreaktion rettet mod en bakterie, som kan formere sig og invadere forskellige organsystemer oftest i kortere tid. Det er betændelsesreaktionen, der er årsag til klinisk sygdom. Der er grundlæggende to typer infektioner. Den ene er dermatoborreliosen (erythema migrans, acrodermatitis atroficans) hvor *B. burgdorferi s.l.* kan findes i større mængder og kan påvises i hudbiopsier både ved dyrkning og med DNA teknikker. Den anden forklares ved spredning til andre organer (led, nervesystemet og hjertet). I begge tilfælde er patologien præget af inflammation med cellulær infiltration omkring de små blodkar.

For yderligere læsning henvises til (53), som giver en samlet og detaljeret fremstilling af *Borrelia burgdorferi*'s biologi og patogenese i samspil med værtsorganismerne.

Klinisk epidemiologi

Borreliose er konstateret i tempererede områder i Nordamerika, Europa og Asien helt over til Japan, men ikke i Australien, Afrika eller Latinamerika (54). Incidensen af erythema migrans i Danmark er ikke kendt, men incidensen af neuroborreliose i Danmark er omkring 3 per 100.000 indbyggere per år (5). Da serodiagnostik for Lyme Borreliose stadig var centraliseret på SSI, var der 130 nye tilfælde af neuroborreliose i Danmark (EPINYT uge 23, 1994). Siden er serologien blevet decentraliseret og registreringen afhængig af individuelle anmeldelser. Antallet varierer fra år til år

fra 44 tilfælde i 2008 til 106 i 2006, men der er ikke nogen tendens til stigning i perioden. I et udtræk fra den mikrobiologiske database 2011-2012 blev der påvist 553 patient med positiv intrathekal *Borrelia* antistof syntese, hvilket svarer til, at 26 % blev klinisk anmeldt (EPINYT uge 25, 2013). I det sydlige Sverige blev incidensen af Lyme borreliose fundet til 69 (55;56), og omkring Würzburg i Tyskland 111 per 100.000 (57). I Holland er incidensen af erythema migrans i almen praksis 43 per 100.000 (58) i et prospektivt klinisk studie. Seroprævalensen blandt bloddonorer i Europa svinger fra omkring 2 % i Danmark op til omkring 10 % i højendemiske områder. Hos risikogrupper som skovarbejdere og landmænd og i højendemiske områder, fx på Åland, kan op imod 40 % være seropositive (59). Disse forskelle kan dog til dels skyldes valg af kliniske definitioner og cut-off niveau i de serologiske assays. I den sydsvenske undersøgelse (55) er incidensen af neuroborreliose 11 per 100.000, men mange af de 235 patienter var ikke lumbalpunkteret, 116 havde fået påvist forhøjet celletal, men kun hos 69 (3 per 100.000) var der påvist intrathekal antistof produktion og dermed er tallet tæt på den danske incidens (Figur 3).



Figur 3. Antal årlige individuelle kliniske anmeldelser af neuroborreliose fra 2000-2012. Data fra EPINYT, www.ssi.dk. Dette svarer til en incidens på 1-2 per 100.000 indbyggere per år.

Ud fra en anden undersøgelse i det sydøstlige Sverige (60) kan estimeres 1578 skoveksponeringstimer per klinisk tilfælde af *Borrelia* sygdom i et højendemisk område, hvor omkring 20 % af flåterne er inficerede, og 21 % af befolkningen er IgG positive (61). 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 overvejende 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, mens asymptomatiske serokonversioner ifølge litteraturen er sjældnere (1;62;63). Om dette er rigtigt kan diskuteres, da der i endemiske områder af USA kan være en seroprævalens i befolkningen omkring 2 % (64;65). Selv om alle species kan fremkalde de forskellige kliniske

variationer af borreliose, er *B. afzelii* oftest associeret med erythema migrans og acrodermatitis chronica atrophicans, mens *B. garinii* hyppigst påvises hos patienter med neuroborreliose (56). *B. burgdorferi s.s.* er sjældnere i Europa end i USA (56;66). I Sverige blev der fundet asymptomatisk serokonversion hos 4 af 394 personer bidt af en flåt, heraf de 64 af en *Borrelia* inficeret flåt. Ingen af de 4 personer havde tegn til *Borrelia* infektion eller havde søgt læge (67). Risiko for *Borrelia* infektion efter et flåtbid er lille.

Kliniske manifestationer af Lyme borreliose

Kliniske karakteristika

De kliniske manifestationer af Lyme borreliose er velbeskrevne og inddeles i tre stadier (Tabel 1). Pga. en relativ kort inkubationstid har stadie 1 og stadie 2 manifestationer en typisk årstidsvariation (maj til december), hvor risikoen for kontakt mellem flåt og menneske er størst.

Genotypning har muliggjort en opdeling af *B. burgdorferi s.l. complex* i 18 forskellige genospecies (4;29;66;68). I Europa er mindst 5 af disse humanpatogene: *B. burgdorferi s.s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. bavariensis* og *B. spielmanii*. I USA derimod forekommer kun *B. burgdorferi s.s.*.

En korrelation mellem klinisk manifestation og genospecies synes at vise, at *B. burgdorferi s.s.* er associeret med arthritis, *B. garinii* med neuroborreliose og *B. afzelii* med acrodermatitis chronica atrophicans (56;68;69). Forskellen i forekomst af *B. burgdorferi* genospecies er formentlig den dominerende årsag til de kliniske variationer af sygdommen, der ses mellem USA og Europa (4;68-70). I det følgende er vægten lagt på at beskrive de kliniske manifestationer af Lyme borreliose, som de typisk ses i Europa.

Stadium 1: Tidlig lokaliseret infektion - Erythema migrans

Lyme borreliose debuterer langt overvejende med et erythema migrans (29;71-73). Erythema migrans er et ekspanderende, velfrænset, makulært eller annulært erytem (Figur 1), der typisk udvikler sig på det sted, hvor *B. burgdorferi* deponeres i huden ved et flåtbid. Nye studier tyder på, at infektion med *B. afzelii* giver ophav til et annulært udslæt, hvorimod et hurtigt udviklende homogent erythem hovedsagligt ses ved infektion med *B. garinii* (74;75). Erythemet opstår typisk 7-14 dage (3-30 dage) efter et flåtbid og er karakteriseret ved at ekspandere over uger til måneder. Størrelsen kan variere fra ca. 5 cm til over 1 m i diameter. På selve bidstedet for flåten ses ofte en lokal reaktion, der er karakteriseret ved at være < 2 cm i diameter og ikke ekspandere. Denne forandring er ikke infektiøs, opstår samtidig med selve flåtbiddet og begynder at svinde spontant i løbet af 1-2 døgn efter, at flåten har sluppet eller er fjernet.

Erythema migrans ses hos voksne ofte i armhule, lyske, knæhase eller andre steder, hvor huden er tynd og fugtig. Hos børn er hovedet ofte afficeret. Erythemet kan være smertende og dysæstetisk, og er hos ca. 50 % ledsaget af lettere influenzalignende almensymptomer og lokal lymfeknudehævelse. Klinisk afgrænsning overfor begyndende neuroborreliose kan da være vanskelig, og udredning med lumbalpunktur kan være påkrævet.

Idet kun ca. 60 % af patienter med erythema migrans udvikler specifikke *B. burgdorferi* antistoffer er diagnosen klinisk, og serologi anbefales ikke rutinemæssigt (76;77).

Stadium 2: Dissemineret infektion, tidlig fase

Multipel erythema migrans

Hos ca. 5 % ses forekomst af multipel erythema migrans karakteriseret ved fra nogle få til talrige små homogene hudaffektioner (Figur 2). Samtidig forekomst af almensymptomer er hyppigt forekommende. Tilstanden er udtryk for hæmatogen spredning af *B. burgdorferi* (78).

Borrelia lymfocytom

Borrelia lymfocytom (Lymphadenosis benigna cutis) ses som en smertefri blåviolet tumorlignende hudinfiltration (29;72;79;80). Incidensen i Danmark kendes ikke. *Borrelia* lymfocytom kan optræde som primærmanifestation ved Lyme borreliose, men udvikles oftest efter et erythema migrans.

Prædilektionsstedet hos børn er øret, hos voksne areola mammae eller scrotum.

Differentialdiagnosen er kutant lymfocytom. Biopsi viser tæt lymfocytær infiltration, hvilket sammen med serologi og terapirespons understøtter diagnosen. Hos børn med typisk lokalisation på øreflippen er biopsi ikke påkrævet initialt. Læsionen heler spontant, men ophelingen kan vare måneder (29;72;79;80). Denne manifestation er associeret med *B. afzelii*.

Neuroborreliose - tidlig

Neuroborreliose udvikles typisk indenfor 2-6 uger efter debut af erythema migrans, men kun 25-50% af patienter med neuroborreliose vil, når de diagnosticeres, have erindring om et forudgående flåtbid eller erythema migrans. Det kliniske billede af neuroborreliose er velbeskrevet, og de diagnostiske kriterier fremgår af Tabel 4 (5;29;32;81;82).

Kardinalsymptomerne ved neuroborreliose (stadie 2) er radikulære smerter og/eller pareser. Den mest almindelige manifestation af tidlig neuroborreliose er en subakut smertefuld meningoradiculitis også kaldet Bannwarth syndrom, som defineres ved triaden (i) en smertefuld radiculitis, (ii) perifere motoriske pareser og (iii) spinalvæske inflammation. Meningoradiculitis udgør mere end 80 % af neuroborreliose tilfælde. Ca. en tredjedel af disse patienter har alene radikulære smerter og ingen ledsagende pareser. Smerterne, som typisk er lokaliseret i ryggen mellem skulderbladene, beskrives som zosterlignende af fluktuerende karakter med radierende præg. Smerteintensiteten stiger med alderen og typisk med natlig forværring, således at patienterne helst vil gå omkring.

Dage til få uger efter smertedebut ses hos ca. 60-70 % af patienterne neurologiske udfald. Hyppigst er kranienervepareser, der ses hos ca. 50 % af patienterne, især uni- og bilateral perifer facialispareser. Ved bilateral facialispareser ses næsten altid en latenstid på få dage op til 2 uger mellem debut af parese på de to sider. Involvering af 3. eller 6. hjernenerve forekommer hos <5 % af patienter med neuroborreliose, og inddragelse af andre kranienerver er meget usædvanligt (5;83). Hos ca. 80 % af patienter, der som led i neuroborreliose har udviklet facialispareser, ses fuld remission (5;84). Pareser af ekstremiteterne, oftest en asymmetrisk bilateral over- eller underekstremitetspareser uden samtidig kranienerveaffektion, ses hos ca. 20 %.

Parenkymal involvering af centralnervesystemet er sjælden og forekommer hos <5 % af patienter med neuroborreliose, oftest i form af en lettere myelit (5;84). I sjældne tilfælde kan meningovaskulær involvering føre til lakunære infarkter især i den posteriore cirkulation (85). Dette ses hyppigere ved kronisk neuroborreliose.

Ved mistanke om neuroborreliose skal der foretages lumbalpunktur, da diagnosen sikres ved påvisning af lymfocytær pleocytose i spinalvæsken (typisk 100-1000 x10⁶ celler/l) og intrathekal *Borrelia*specifik antistofsyntese. Påvisning af specifikke antistoffer i spinalvæsken er både mere sensitiv og især mere specifik end påvisning af antistoffer i blodet. Specifikke antistoffer i CSV vil

være påviselige 2-3 uger efter debut af neurologiske symptomer, derimod kan patienterne være antistof negative i blodet op til 6-8 uger. Ved klinisk mistanke om neuroborreliose og fund af pleocytose i spinalvæsken bør antibiotisk behandling påbegyndes inden antistofsvaret foreligger. Neuroborreliose vil langt hyppigst være selvlimiterende i løbet af 3-6 måneder. Ved behandling er almensymptomer og smerter oftest overstået på 14 dage, hvorimod det kan tage uger til måneder før pareserne er remitteret.

Tidlig neuroborreliose hos børn

Ca. 20 % af patienter med neuroborreliose er børn (5). Det kliniske forløb hos børn adskiller sig fra forløbet hos voksne (5;86;87), idet sygdommen hos børn typisk præsenterer sig med en lymfocytær meningitis med subakut hovedpine, moderat nakkestivhed og let feber. Radikulære smerter ses sjældent hos børn. Hos børn ses en uni-eller bilateral facialisparesse, som i modsætning til hvad der ses hos voksne, ofte kan være monosymptomatisk.

Borrelia carditis

Lyme carditis er rapporteret at forekomme hos 0,3-4 % af ubehandlede europæiske patienter med erythema migrans. Diagnosen stilles sjældent. Hjerterinvolvering ses typisk uger til måneder (7 dage – 7 måneder) efter et flåtbid. Karakteristisk er bradyarytmier med fluktuerende 1.-3. grads AV-blok medførende dyspnø, palpitationer, synkoper og/eller brystsmerter (88). Mistanke om diagnosen bør medføre indlæggelse hos symptomatiske patienter mhp elektrokardiografisk monitorering, idet ca. 30% af patienter med Lyme carditis har behov for temporær pacemaker. Det spontane forløb er relativt kortvarigt. Komplet AV-blok svinder typisk på mindre end en uge, og mindre ledningsforstyrrelse normaliseres oftest i løbet af 6 uger. Diagnosen bør overvejes ved hjertepåvirkning hos en patient med nylig eller aktuel erythema migrans. Yngre patienter med tegn til AV-blok bør altid undersøges for borreliose som udløsende årsag. Diagnosen understøttes af *B. burgdorferi* specifikke antistoffer i blodet. Antistofundersøgelse bør gentages, da konvertering fra IgM til IgG reaktivitet eller titerstigning bekræfter diagnosen. Der er ikke belæg for at konkludere, at der er en sammenhæng med kronisk hjertesygdom, kardiomyopati eller klapsygdomme. Prognosen er særdeles god.

Borrelia arthritis

Borrelia arthritis er primært beskrevet i USA og er karakteriseret ved en mono-oligo arthritis, der involverer de store led, især knæet. Det typiske billede består af evt. recidiverende episoder af smerter og synovitis med objektiv hævelse (29;80;89). Selv ubehandlet går tilstanden typisk i ro efter få uger til måneder. Vedvarende hævelse af det samme led mere end 12 måneder skyldes kun meget sjældent *Borrelia arthritis*.

Borrelia arthritis var oprindeligt, da sygdommen blev erkendt, rapporteret at forekomme hos 60 % af ubehandlede patienter med Lyme borreliose i USA (89). I nylige opgørelser er frekvensen af denne manifestation opgjort til ca. 10 %, muligvis betinget af tidligere diagnostik og behandling af disse patienter (90). I Europa synes den langt sjældnere. Der foreligger ingen større serier, der tillader konklusion om incidens, forløb eller terapirespons. Denne forskel tilskrives variation i udbredelse af *B. burgdorferi s.s.* mellem USA og Europa.

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 typer af reaktiv arthritis. Påvisning af *B. burgdorferi* specifikke IgG antistoffer i serum understøtter en klinisk mistanke om *Borrelia arthritis*, og ledpunktur viser inflammatorisk ledvæske med leukocytter.

En sikker diagnose kan kun sjældent stilles, hvorfor terapi ofte må gives blot på mistanken. I udvalgte tilfælde kan diagnosen forsøges konfirmeret med *Borrelia* specifik PCR på ledvæske. PCR

analysen udføres ikke som rutinediagnostisk metode i Danmark, men kan rekvireres i udlandet efter aftale med den lokale mikrobiologiske afdeling. Sensitivitet af *Borrelia* specifik PCR på ledvæske hos patienter med *Borrelia* arthritis er rapportet med meget stor variation i litteraturen (se afsnittet om laboratoriediagnostik).

Det anbefales kun at udføre *Borrelia* serologi, når der er objektiv hævelse af et større led og anamnesticke oplysninger, som tyder på *Borrelia* infektion. Hvis sygdommen har varet 3 måneder, og patienten ikke har målbare specifikke *B. burgdorferi* IgG antistoffer, kan *Borrelia* arthritis udelukkes. Der kan påvises *Borrelia* DNA i ledvæske op til 2 måneder efter debut af sygdom (21).

Stadium 3: Dissemineret infektion, sen fase

Acrodermatitis chronica atrophicans

Acrodermatitis chronica atrophicans er den hyppigste form for kronisk borreliose med skønnet 50 tilfælde om året i Danmark. Tilstanden kan opstå med glidende overgang fra et erythema migrans eller efter måneder til få års latens og ses hyppigst hos kvinder > 50 år. Acrodermatitis chronica atrophicans er oftest lokaliseret på ekstensorsiden af ekstremiteterne og debuterer som blårøde konfluerende områder med subkutant ødem. Uden terapi vil dette inflammatoriske stadie i løbet af år udvikle sig til en atrofisk form (29;71-73;80;91). Tilstanden er betinget af en vedvarende aktiv infektion. Levende spirokæter er isoleret ved dyrkning fra hudbiopsier fra patienter med acrodermatitis chronica atrophicans op til 10 år efter debut af manifestationen. Hos ca. 60 % af patienterne ses en mild perifer aksonal polyneuropati med nedsat sensibilitet, smerter og dysæstesi. Der er ingen CNS affektion.

Patologisk findes i subcutis massiv perivaskulær lymfocytinfiltration med mange plasmaceller. Diagnosen stilles på det kliniske billede samt forekomst af et højt niveau af *B. burgdorferi* specifikke IgG antistoffer i serum. Differentialdiagnoser er kronisk venøs insufficiens, lokaliseret sklerodermi og rheumatoid arthritis med noduli.

Kronisk neuroborreliose - sene neurologiske manifestationer

Kronisk neuroborreliose er en sjælden tilstand, som udgør mindre end ca. 2 % af alle neuroborreliose patienter. I Danmark diagnosticeres 2-4 tilfælde årligt (5).

Kronisk neuroborreliose defineres ved progredierende neurologiske symptomer i over 6 måneder. Klinisk ses oftest over hele forløbet en fluktuerende hovedpine, uspecifikke almensymptomer, ofte et markant vægttab, langsomt progredierende myelopati begyndende med ataksi, blæredysfunktion og en moderat spastisk para- eller tetraparese. Andre patienter med meningovaskulær affektion udvikler sekundært dertil oftest lidt atypiske apopleksier (5;81;82). Ca. 50 % udvikler et langsomt progredierende bilateralt perceptivt høretab. Diagnosen stilles ved pleocytose i spinalvæsken og påvisning af specifikke *Borrelia* IgG antistoffer i serum samt intrathekal *Borrelia* antistof (IgG) produktion. Diagnosen bør ikke stilles, hvis der mangler pleocytose (1).

Antibiotisk behandling medfører ophør i sygdomsprogression. En del patienter får blivende mén, afhængigt af graden af parenkymal CNS involvering forud for behandlingen. CNS inflammationen normaliseres typisk i løbet af 3-6 måneder, mens den specifikke intrathekale IgG-produktion fortsætter. Respons på antibiotikabehandling viser, at selv denne tilstand skyldes en aktiv infektion (5;51;81;82).

Andre manifestationer

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, som led i en neuroborreliose (29;92). Der er ikke vist nogen klar ætiologisk sammenhæng i disse arbejder. Hvis *Borrelia* sygdom i øjne og ører findes, er det sjældent og en udelukkelsesdiagnose. Hvis behandling forsøges, må anden udredning og diagnostik ikke forsømmes i mellemtiden. Lumbal punktur med måling af antistof foreslås.

Graviditet

Få tidlige kasuistiske retrospektive rapporter antog fosterdød med *Borrelia* infektion i graviditeten som mulig årsag (93;94). Men i større kontrollerede undersøgelser af erythema migrans, forekomst af *Borrelia* antistoffer hos den gravide eller i navlesnorsblod er der ikke fundet øget hyppighed af fosterskader eller sygdom hos det nyfødte barn (95;96). Således skal gravide patienter med mulig Lyme borreliose diagnosticeres og behandles på samme måde som andre patienter, fraset at doxycyklin skal undgås hos gravide og kvinder der ammer.

Post Lyme disease syndrom

Hos patienter behandlet for Lyme borreliose ses i reglen fuld restitution under eller efter afsluttet antibiotisk behandling. Ledsagende subjektive symptomer remitterer tillige hos langt de fleste patienter, men nogle patienter (median 11,5 % i 8 behandlingsstudier af patienter med erythema migrans fra USA og 15,4 % i 5 behandlingsstudier fra Europa) rapporterer om vedvarende symptomer (> 6 måneder) i form af træthed, paræstesier, søvnbesvær, subjektiv kognitiv dysfunktion, hovedpine, ledsmerter og myalgi (97). Disse behandlingsstudier har ikke en matched kontrolgruppe uden *Borrelia* infektion. Vedvarende langvarige symptomer efter standardbehandling af definerede borreliose manifestationer betegnes som post Lyme disease syndrom (PLDS) (98).

Det er ikke sikkert, at patienter behandlet for Lyme borreliose har hyppigere subjektive symptomer 6 måneder efter afsluttet antibiotisk behandling end en kontrol gruppe. I et større prospektivt studie fandtes ingen forskel i subjektive symptomer til tiden 6 og 12 måneder efter afsluttet antibiotisk behandling hos 230 patienter med erythema migrans og en sammenlignelig kontrol gruppe. De rapporterede symptomer var tillige milde og næsten alle havde genoptaget fuld daglig aktivitet (97). I et nyligt norsk studie af 29 patienter med vedvarende symptomatologi efter Lyme borreliose fandtes hos ingen patienter holdepunkt for en pågående *Borrelia* infektion med de tilgængelige diagnostiske metoder. I alt 28 % af patienterne fik diagnosticeret anden sygdom. Patienterne fandtes mere trætte og med lavere sygdomsrelateret livs-kvalitet sammenlignet med data fra baggrundsbefolkningen. Der blev ikke rapporteret forskel i depression eller nervøsitet (99). Årsagen til PLDS er ikke fastlagt. Der er aktuelt ingen evidens for aktiv persisterende infektion med *B. burgdorferi* hos disse patienter, der har modtaget standardbehandling for Lyme borreliose. Der er ingen evidens for supplerende, eventuelt langvarig, antibiotikabehandling hos patienter med PLDS, jvf fire randomiserede, placebo-kontrollerede studier sponsoreret af National Institutes of Health i USA (2;29;100-102). Der blev ikke fundet biologisk holdepunkt for *Borrelia* infektion i over 700 prøver testet med PCR og dyrkning fra de 129 inkluderede patienter (103), hvilket således er i overensstemmelse med manglende effekt af antibiotisk behandling.

I øvrigt henvises til www.idsociety.org/lyme for en nærmere litteraturgennemgang af emnet.



Figur 4. Erythema migrans. Fra www.danderm.dk med tilladelse



Figur 5. Multipel erythema migrans, fra Svend Ellermann-Eriksen med tilladelse.



Figur 6. Acrodermatitis chronica atrophicans. Fra www.danderm.dk med tilladelse.



Figur 7. Erythema migrans på femur, opdaget 2 uger efter fjernelse af flåt samme sted. Der var let lokal hyperæstesi, ingen kløe.

Tabel 3. Diagnostiske kriterier for Lyme neuroborreliose

Modificeret efter (104) og (105)

	Sikker Lyme neuroborreliose	Mulig Lyme neuroborreliose
	<i>Tilstedeværelse af 3 kriterier</i>	<i>Tilstedeværelse af 2 ud af 3 kriterier</i>
Tidlig neuroborreliose (Stadie 2)	I) Neurologiske symptomer forenelige med neuroborreliose II) Lymfocytær pleocytose i spinalvæsken III) Intrathekal <i>B.burgdorferi</i> specifik IgG og/eller IgM antistofsyntese	I) Neurologiske symptomer forenelig med neuroborreliose II) Lymfocytær pleocytose i spinalvæsken III) Intrathekal <i>B.burgdorferi</i> specifik IgG og/eller IgM antistofsyntese ^a
Kronisk neuroborreliose	I) Sygdomsvarighed > 6 måneder med symptomer forenelige med	

(Stadie 3)	kronisk neuroborreliose II) Lymfocytær pleocytose i spinalvæsken III) Intrathekal <i>B. burgdorferi</i> specifik IgG antistofsyntese	
Acrodermatitis chronica atrophicans associeret med perifer polyneuropati	I) Perifer polyneuropati II) Acrodermatitis chronica atrophicans III) <i>B. burgdorferi</i> specifikke IgG antistoffer i serum	

^a Hvis kriterium III mangler efter en sygdomsvarighed på ≥ 8 uger, skal *B. burgdorferi* specifikke IgG antistoffer påvises i serum.

”Persisterende Lyme borreliose”.

Betegnelsen ”persisterende Lyme borreliose” eller ”kronisk Lyme borreliose” dækker over en bred vifte af ukarakteristiske symptomer som bl.a. langvarig smerte, kronisk træthed og kognitive problemer som hukommelsesbesvær, svimmelhed, føleforstyrrelser og søvnproblemer. Betegnelsen ”persisterende Lyme borreliose” anvendes jævnligt om følgende: (i) patienter med vedvarende, oftest uspecifikke symptomer, efter en overstået *Borrelia* infektion, (ii) patienter med ukarakteristiske symptomer uden sikker forudgående klinisk borreliose, med eller uden positiv serologi.

De diagnostiske udfordringer og argumenterne for og imod eksistensen af ”persisterende Lyme borreliose” er gennemgået i de følgende referencer (3;98;106-111). Kritikere af internationale guidelines fremfører, at immunsystemet ikke nødvendigvis har et immunologisk respons, som kan detekteres ved serologisk diagnostik, men at diagnosen skal stilles ved direkte metoder. Det er biologisk usandsynligt, at en langvarig infektion ikke skulle udløse et objektivi immunologisk respons. Som beskrevet i det diagnostiske afsnit har direkte metoder en lavere sensitivitet end serologi og er overvejende positive tidligt i sygdomsforløbet, som det i øvrigt ses ved andre infektiøse sygdomme. Ved acrodermatitis chronica atrophicans kan der også sent i forløbet påvises *B. burgdorferi*, men her er det immunologiske repons udtalt og i bogstaveligste forstand synligt ved den kliniske undersøgelse.

Derfor mener forfatterne bag denne klaringsrapport, at der på nuværende tidspunkt ikke er videnskabelig dokumentation for eksistensen af ”persisterende borreliose”. Tværtimod peger over 20 års forgæves søgen efter dokumentation for dette fænomen og det faktum, at biologi og patogenese for *B. burgdorferi* efterhånden er velbelyst, imod hypoteser om særlige persisterende infektioner.

For yderligere læsning om denne diskussion se litteraturen (3;98;107-111).

Laboratoriediagnostik

Hovedpunkter

1. Laboratorie diagnostik af Lyme borreliose er hovedsageligt en detektion af kroppens immunreaktion, mens direkte påvisning af bakterien ved dyrkning ikke er velegnet til rutinediagnostik. Det immunologiske respons er i første omgang cellulært og lokalt i det inficerede væv. Symptomer på Lyme borreliose optræder samtidigt med aktivering af immunsystemet. Cirkulerende antistoffer dannes med en vis latenstid, men sensitiviteten kan antages at være 100 %, hvis patienten har haft klinisk sygdom i 6 uger eller længere.
2. Specificiteten er generelt rimelig > 90 %, men kan variere med forskellige tests. *Borrelia* serologi fungerer således godt hos patienter med dissemineret *Borrelia* infektion. *Borrelia* serologi kan imidlertid ikke bruges mere bredt til screening af patienter, hvor der ikke er klinisk begrundet mistanke om *Borrelia* infektion, da den prædiktive værdi af et positivt svar på grund af den begrænsede specificitet og lave prætest prævalens vil være meget lav.
3. Indikationer for måling af specifikke antistoffer er angivet i Tabel 4. Måling af antistoffer i perifert blod er kun indiceret ved mistanke om de forholdsvis sjældne tilstande som carditis, lymphocytom, arthritis og acrodermatitis (Tabel 4).
4. *Borrelia* serologi bruges ofte i tilfælde hvor Lyme borreliose ønskes udelukket, fx ved arthritis. I den sammenhæng er den negative prædiktive værdi høj, såfremt symptomvarigheden er over 6 uger. Et positivt resultat vil have en meget lav positiv prædiktiv værdi på grund af den sjældne forekomst. Behandlingsindikationen afhænger ikke kun af det serologiske svar, men af den samlede kliniske konklusion. Et positivt antistofsvaret er ikke i sig selv behandlingsindikation.

Hvad er nyt

Ved klinisk aktiv infektion ses ofte reaktivitet i både IgG og IgM antistoffer samtidigt. PCR kan eventuelt bruges supplerende på ledvæske ved diagnostik af *Borrelia* arthritis i specielle tilfælde.

Tabel 4. Hvornår skal der tages en prøve til antistofundersøgelse?

Bemærk, at hovedindikationen for måling af *Borrelia* specifikke antistoffer i perifert blod er mistanke om de forholdsvis sjældne tilstande nederst i tabellen (grøn farve).

Klinisk mistanke om	<i>Borrelia</i> serologi	Sensitivitet	Skønnet antal årlige tilfælde i Danmark
Erythema migrans	Nej	50 %	~5000?
Neuroborreliose (Klinik < 6 uger)	Spinalvæske pleocytose +Antistof index (AI)	~ 90 %	80 anmeldte (200 AI positive)
Neuroborreliose (Klinik > 6 uger)		”100 %”	2-4 per år
Carditis	Serum IgG+IgM	> 80 %	10?
Lymphocytom			10?
Arthritis, Acrodermatitis	Serum IgG	”100 %”	5? 50?

Direkte detektion af *B. burgdorferi s.l.*

Dyrkning og antigen påvisning

Mere traditionelle metoder som direkte mikroskopi, histologi, immunhistokemi og dyrkning benyttes ikke til rutinediagnostik. Ved EM er sensitivitet af dyrkning og PCR fra hudbiopsi ganske høj, men upraktisk på grund af en dyrkningstid på flere uger. Den kliniske diagnose af udslåttet gør disse metoder overflødige. Ved andre tilstande er dyrkning ikke relevant. Dette skyldes, at sensitiviteten er lav, da der er for få bakterieceller i det inficerede væv.

Molekylærbiologiske metoder.

PCR er nu blevet en standardmetode for videnskabelige undersøgelser af flåter, deres reservoir i naturen og på forsøgsdyr (53). Der er rapporteret meget varierende sensitiviteter af PCR på klinisk materiale (112), se Tabel 6. Baggrunden for den varierende sensitivitet, udover metodeforskelle, er formentlig tidsaspektet. Bakterietallet i de inficerede væv falder, efterhånden som immunsystemets aktivitet tiltager, og dermed formodes sensitiviteten af PCR at falde efterhånden som den kliniske sygdom udvikler sig. På humane kliniske prøver er PCR relativt sjældent positiv, formentlig fordi mange patienter (undtagen patienter med erythema migrans) præsenterer sig i det kliniske forløb hvor immunresponset er fuldt udviklet. På rutine prøver fra USA er 6 % af ledvæsker fundet PCR-positive, mens spinalvæske eller blod praktisk taget aldrig findes positiv (113).

Sensitiviteten af PCR ved *Borrelia* arthritis er formentlig høj, specielt inden antibiotisk behandling påbegyndes, også selvom *B. burgdorferi s.l.* bakterier i ledvæske ikke er dyrkbare og dermed formentlig døde (21). At der i dette arbejde kun kan præsenteres 63 patienter indsamlet over 15 år fra 1995 til 2009 fra et højendemisk, befolkede område i USA udgående fra en forskningsgruppe, som i over 40 år har fokuseret på Lyme borreliose og beskæftiget sig ikke mindst med *Borrelia* arthritis er tankevækkende. Det peger på, at *Borrelia* arthritis har en lav incidens selv i USA, og det må antages, at incidensen er endnu lavere i Danmark. Der er beskrevet én klinisk overbevisende patient med *Borrelia* arthritis i Storstrøms Amt fra 2001 til 2010, som blev PCR dokumenteret (114). Der skønnes derfor en incidens i Danmark på mindre et tilfælde per million indbyggere per år. PCR udføres ikke rutinemæssigt i Danmark, man kan udføres i Sverige som en special undersøgelse efter nærmere aftale med den lokale klinisk mikrobiologiske afdeling.

Tabel 5. Sensitiviteter af PCR rapporteret i litteraturen (112;115-118).

Klinik	Materiale	Sensitivitet af PCR
Erythema migrans	Hudbiopsier	70 %
Neuroborreliose	Spinalvæske	20 %
Acrodermatitis	Hudbiopsier	70 %
Arthritis	Ledvæske	Ukendt
Erythema migrans (tidligt i det kliniske forløb)	Blod/plasma/serum	45 %

Indirekte detektion af *B. burgdorferi s.l.*

Måling af specifikke antistoffer i serum: I den daglige rutinediagnostik af Lyme borreliose kan den kliniske diagnose underbygges med påvisning af cirkulerende antistoffer.

1. *B. burgdorferi s.l.* præsenterer en række unikke antigener, som ikke ses hos andre bakterier. Nogle af disse immundominante antigener er tilstrækkeligt konserverede til, at de tests, som er markedsført, kan bruges til at påvise antistoffer mod de forskellige klinisk relevante *Borrelia* species i en og samme test.
 2. Der er fundet høj sensitivitet, undtagen ved lokaliseret erythema migrans eller tidligt i det kliniske forløb ved dissemineret sygdom.
- Derfor er *Borrelia* serologi overvejende en velfungerende metode til detektion af *Borrelia* infektion.

Specificitet: En anden grund til, at måling af antistoffer fungerer godt, er at *Borrelia* infektion i Danmark har en relativt lav incidens. Baggrundsimmuniteten er derfor lav og kan justeres til en specificitet på 98 % (Tabel 7) i danske bloddonorer, mens der kan bevares en god sensitivitet (76;119-121). Andre assays brugt også på danske laboratorier kan have en lavere specificitet omkring 94%. Raske voksne bloddonorer antages at repræsentere den bedst opnåelige specificitet og må anses for at være repræsentative for de fleste prøver, som kommer fra voksne patienter i almen praksis til undersøgelse for *Borrelia* infektion (122). I konsekutive kliniske prøver har børn en tendens til høj forekomst af IgM (21%), mens ældre voksne findes lidt oftere IgG positive (4.8%) sammenlignet med voksne fra 16-50 år. I dette materiale fra konsekutive rutineprøver kan man ikke vide, hvilken andel af seropositive, der har en aktiv *Borrelia* infektion eller seroreaktivitet af andre årsager som naturlig immunologisk hukommelse eller krydsreagerende antistoffer. Specificiteten af IgM må antages ringere hos børn med virale infektioner, mens det næppe er tilfældet med hensyn til IgG (123;124). Da IgG skal bruges til at finde eller nok oftere udelukke de lavprævalente kliniske manifestationer som *Borrelia* arthritis er en høj specificitet vigtig, ellers bliver den positive prædiktive værdi meget ringe. Forskellene i specificiteter (Tabel 5) skyldes delvist forskelle i cut-off værdi, da arealet under ROC kurverne er stort set ens (125). Dog er der en tendens til, at de assays, der indeholder VlsE IgG, har høje måleværdier i bloddonor kontrolgruppen, så specificiteten kan ikke forbedres så meget ved opjustering af cut-off. Dette er også set ved rutinevalideringerne (Tabel 7).

Tabel 6. Seroprævalens i danske bloddonorer i de 3 diagnostiske assays, som blev brugt på de fleste laboratorier i Danmark og Norden (126).

Seropositiv-rate i % med 95 % binomiale konfidensintervaller. Data for Enzygnost (Siemens) fra upubliceret rutinevalidering.

Assay	Antal bloddonorer undersøgt	IgG	IgM
Oxoid IDEIA. Oprensset nativt flagelantigen fra et dansk isolat af <i>B. afzelii</i> (119). Næstved og Nykøbing Falster 2002 og 2005	815	1.7 % (1.0-2.9)	3.2 % (2.2-4.6)
Enzygnost (Siemens). Modificeret helcelle assay baseret på tysk isolat af <i>B. afzelii</i> . Rekombinant VlsE antigen tilsat IgG assayet. Roskilde 2008.	202	5.4 % (3.1-9.5)	0.5 % (0.0-2.8)

Liaison (Diasorin) (125).

Rekombinant OspC+VlsE (IgG indeholder kun VlsE). Næstved 2012.

215

6.5 % (3.9-10.6)

6.0 % (3.6-10.1)

Chi-i-anden test

p=0,0002

p=0,006

Sensitivitet: Ved erythema migrans, den tidlige lokaliserede infektion, er sensitiviteten af specifikke IgG eller IgM antistoffer i serum lav (omkring 60 %), mens sensitiviteten ved de disseminerede former er 80 % ved sygdomsforløb under 2 uger, stigende til 100 % efter 6 ugers klinisk sygdom. Gennemsnitligt er sensitiviteten af serumantistoffer hos patienter med neuroborreliose omkring 80 % i et konsekutivt materiale (119). Det er næppe grund til at tro, at dynamikken i antistofreaktiviteten hos patienter med andre typer af tidlig dissemineret *Borrelia* infektion, som *Borrelia carditis* og lymfocytom, afviger væsentligt fra patienter med neuroborreliose, men disse tilstande er for sjældne til, at der findes opgørelser heraf.

Tabel 7. Diagnostisk sensitivitet (%) af *B. burgdorferi* s.l. specifik antistof måling i serum (76;121;127;128).

	IgG	IgM	IgG +/- IgM
Erythema migrans	20-30	50-60	60
Neuroborreliose			
< 2 uger	58	65	80
2-5 uger	81	60	95
≥ 6 uger	100	47	100
Acrodermatitis			
chronica	100	12	100
atrophicans			

Trods nogen variation i de rapporterede sensitiviteter (112) for forskellige markedsførte ELISA testmetoder ligger disse på nogenlunde samme niveau som anført i Tabel 7. Der findes ikke en sikker reference metode, og derfor vil der i publicerede evalueringstudier være variation på grund af forskelligt valg af cut-off værdier, kriterier for positiv reference population eller valg af antigen(er). Der er også forskelle på assays i valg af kombinations-strategi ved brug af flere antigener, enten i samme ELISA eller ved at kombinere separate målinger (for eksempel med immunoblot metoder). Patienter med acrodermatitis chronica atrophicans forventes altid IgG positive, men der er kun sparsom dokumentation for sensitiviteten ved acrodermatitis for assays baseret på de rekombinante VlsE antigener alene (129-131). Hos de få patienter, som er rapporteret, peges på suboptimal

sensitivitet, men patientmaterialerne er ikke velbeskrevne. Indtil videre må der være forbehold for at bruge et assay baseret kun på rekombinant VlsE til diagnostik af *Borrelia* specifikt IgG hos patienter mistænkt for acrodermatitis chronica atrophicans (129-131). Om dette også kunne være et problem ved andre kroniske manifestationer, vides ikke.

Tolkning af *Borrelia* specifikke antistofmålinger

Der er 3 vigtige principper at forstå ved tolkningen af resultatet af en antistofmåling:

1. Klinisk bedømmelse af sygdomsudvikling er afgørende for tolkning af *Borrelia* serologi: Lige som mange andre diagnostiske markører er seropositivitet en funktion af sygdomsudviklingen. Det er karakteristisk for infektion med *B. burgdorferi*, at de cirkulerende antistoffer kan udvikles over uger, således at sensitiviteten først nærmer sig 100 % efter 6 ugers klinisk sygdom (Tabel 4). Sensitiviteten ved lokaliseret erythema migrans er som regel lav, men hvis man har et veludviklet erythema migrans, som har varet i mange uger, eller multipel erythema migrans, som er en dissemineret dermatoborreliose, vil sensitiviteten være ganske høj. Derfor er den kliniske bedømmelse, sygehistorie og eksposition afgørende for tolkningen af *Borrelia* serologi
2. Både IgG og IgM reaktivitet peger på aktiv infektion i højere grad end enten IgG eller IgM reaktivitet. Et andet princip er, at selv svagere samtidig IgG og IgM reaktivitet ofte ses hos patienter med aktiv *Borrelia* infektion, men temmeligt sjældent hos bloddonorer eller sera, som er falsk positive af andre årsager (119). Fx ses *Borrelia* IgM, men ikke IgG, reaktivitet i sera fra patienter med mononucleose. En patient med både IgG og IgM reaktivitet har en større sandsynlighed for aktiv infektion med *B. burgdorferi*. Hvis patienten kun er IgM positiv og helt negativ i IgG, er sandsynligheden for krydsreaktivitet betydeligt større. Omvendt, hvis patienten kun er IgG positiv, kan det være udtryk for naturlig immunitet efter veloverstået tidligere infektion. Subkliniske infektioner er hyppige (61;132).
3. Størrelse af baggrundsreaktivitet – klinisk specificitet
Risikoen for positive resultater hos den raske baggrundsbefolkning varierer afhængigt af den valgte test (Tabel 6). Bloddonorer må antages at repræsentere den bedst opnåelige kliniske specificitet. Patienter med andre sygdomme, der som led i udredning undersøges, kan måske have en højere risiko for falsk positive fund, dette gælder specielt IgM, men næppe IgG (122;126).

Måling af *Borrelia* specifikke antistoffer i spinalvæsken

I den daglige rutinediagnostik af neuroborreliose kan den kliniske diagnose i modsætning til serum antistofbestemmelse underbygges sensitivt og særdeles specifikt ved påvisning af specifik *Borrelia* antistofsyntese i spinalvæsken. Til dette formål udregnes et forhold mellem antistofreaktiviteten serum og spinalvæske, kaldet antistof index. Eventuelle ændringer i blodhjernebarrieren kan korrigeres med et reference stof som albumin eller total IgG i spinalvæske og serum. De to prøver skal være taget samtidigt (indenfor 24 timer). Ved samtidig forekomst af CSV inflammation og *Borrelia* specifik intrathekal antistofsyntese er diagnosen meget sikker. Der er et veldokumenteret produkt på markedet til dette formål, baseret på oprenset nativt flagelantigen (133). Sensitiviteten er omkring 94 % (90-97 %) bedømt på 187 klinisk udvalgte patienter med neuroborreliose (5). Også andre nyere undersøgelser peger på lignende høj sensitivitet (46;134;135). Specificiteten er høj, > 96 %, idet der ud af i alt 3756 udførte rutineanalyser på Statens Serum Institut (1990-91) kun var 4 ud af de i alt 125 positive, som ikke havde neuroborreliose (136). Der er for nyligt publiceret en sammenligning af flagel assayet med en recombinant multiplex assay, hvor der måles 13 antigener både over for IgG og IgM samt et enzym bundet fluorescerende assay, også baseret på rekombinante antigener (137). Der konkluderes, at de tre assays er ligeværdige.

Der er 3 principper, som skærper den diagnostiske nøjagtighed af index assayet (133):

1. Capture ELISA. Med denne test undgås at skulle udføre en korrektion for utæthed i blod-hjernebarrieren, idet den direkte måler forholdet mellem *Borrelia* specifikt IgG (M) og total IgG(M) koncentration, som ved sikker agensspecifik intrathekalsyntese er højest i CSV. Dette opnås ved først at binde patientens total antistof med antihumant IgG eller IgM på pladen og derefter tilsætte *Borrelia* specifikt konjugat, som kun binder sig til de *Borrelia* specifikke bundne antistoffer. Her bliver patientens egen antistofreaktivitet i serum brugt som reference. Index testen bliver kun positiv, hvis der er en relativt større antistofreaktivitet i spinalvæsken.
2. Følsomheden er øget i forhold til antistofdannelse i serum, da assayets cut-off kan sættes teknisk betydeligt lavere, idet der ikke skal tages hensyn til variationen mellem patienter. Dermed kan antistofdannelse i centralnervesystemet påvises tidligere i det kliniske forløb, inden serum antistoffer bliver positive.
3. Specificiteten er øget, da patienter, som ikke har neuroborreliose, trods høj antistofreaktivitet i serum ikke bliver positive i indextesten. I modsætning til blodet, hvor mange tilfældige individer er antistofpositive efter tidligere eksposition, har man kun positiv reaktion i intrathekal testen, hvis man enten har eller har haft en neuroborreliose. Ved aktiv infektion ses monocytær pleocytose i spinalvæsken.

Der er i de senere år udviklet forskrifter til beregning af antistof-index i spinalvæsken baseret på andre *Borrelia* assays, for eksempel de tests, der er nævnt i tabel 3. Der findes ikke publiceret evaluering af disse protokoller. Det er nødvendigt at udføre supplerende måling af total IgG og albumin i serum og CSV for at beregne de kvotienter, der korrigerer for en inflammatorisk betinget ændring i blod-hjerne-barrieren.

Valg af laboratorietest

Det vigtige er ikke, om der vælges det ene eller andet assay, men snarere at der opnås klinisk erfaring, og at den grundlæggende baggrundsreaktivitet i befolkningen er kendt enten lokalt eller fra et sammenligneligt geografisk område, da denne kan variere. En høj specificitet i IgG er at foretrække, da patienter ofte testes for *Borrelia* for at kunne udelukke *Borrelia* sygdom (122).

To-trins strategi

To-trins strategi er et forsøg på at øge nøjagtigheden ved måling af *Borrelia* specifikke antistoffer. I USA er det en fast standard, hvor man først udfører en ELISA test og derefter genundersøger de positive prøver med immunoblotmetode, hvorved antistofreaktivitet mod flere forskellige antigener kan bestemmes i den samme analyse. Der er ydermere defineret bestemte kombinationer af antigener, som skal være positive (138). Dette er en konsensusbeslutning på baggrund af problemer med de oprindelige helcelle-assays, som havde en udtalt tendens til at give falsk positive prøver. Denne anbefaling er ikke siden reevalueret i lyset af fremkomsten af nyere tests, som er mere specifikke, og det vurderes, at en ELISA test alene formentlig er stort set ligeså effektiv (139-141). Formentlig kan sensitiviteten være nedsat hos patienter med korterevarende klinisk sygdom (142). En totrins strategi anbefales og bruges nogle steder i Europa, i Tyskland har der været anbefalet kriterier for scoring af bestemte kombinationer af antigener, men referencen er ikke mere tilgængelig på internettet (143). I Norden bruges immunoblot i mindre omfang, hyppigst på et mindre antal klinisk udvalgte prøver. Reklassifikations rater varierer forbavsende meget (126), og der findes næppe scoringsalgoritmer, som gælder bredt for hele Europa (144). Der findes ikke studier, der decideret belyser, om der er øget tab af sensitivitet ved korterevarende klinisk sygdom

(142), eller om problemer med falsk positiv reaktivitet, som følge af fx polyklonal stimulation ved virusinfektioner, mindskes ved brug af to-trinsstrategien. Der findes heller ikke studier, der belyser, hvilke tests der er gode at sammensætte til at forbedre den diagnostiske klassifikation.

Testkombinationer kan for eksempel modelleres med et risikoscore og bør efterfølgende afprøves på et nyt uafhængigt testpanel (119;145). Generelt er der risiko for tab af specificitet ved måling af mange antistofmarkører, da risikoen for falsk positive er additiv, i modsætning til en allerede høj sensitivitet, som kun kan forbedres marginalt. Ved brug af forskellige former for kombinationer af forskellige markører med for eksempel Booleske operatorer (og/eller/ikke), kan tabes især specificitet, uden at sensitiviteten øges væsentligt eller i værste fald nedsættes. Statistisk set er dette område kompliceret. Det er dog vist, som tidligere nævnt, at kombinationen af IgM og IgG kan øge sensitiviteten uden tab af specificitet (119), idet disse to markører komplementerer hinanden.

Anbefaling: ELISA test alene har i en dansk sammenhæng en veldokumenteret sensitivitet og specificitet. Det er ikke dokumenteret at de anvendte ELISA tests forbedres med to-trins algoritme.

Andre metoder til måling af immunreaktivitet har ikke diagnostisk relevans.

Både IgG og i mindre grad IgM antistoffer kan påvises som immunologisk hukommelse længe efter en *Borrelia* infektion. Derfor har det være forsøgt at finde specifikke biomarkører, som kun kan påvises ved aktiv infektion, og som har en kort halveringstid efter at infektionen er overstået. Det er ikke lykkedes at finde diagnostisk relevante markører, men der gennemgås afprøvede eksempler nedenfor.

Måling af cellulære markører

CXCL13 i spinalvæske.

CXCL13 (45-47;146-152) er et B-celle rekrutterende kemokin, som har en diagnostisk sensitivitet på 90 %-100 % målt i spinalvæske hos patienter med tidlig veldefineret neuroborreliose. Det er dog ikke en *Borrelia*-specifik aktivitetsmarkør, og specificiteten varierer fra 63 % til over 90 % i forskellige patientpopulationer. Notorisk vil undersøgelsen være positiv ved neurosyfilis, der ligesom neuroborreliose er karakteriseret ved en relativ høj B- og plasmacelle forekomst i CSV (147). Se i øvrigt under afsnit om neuroborreliosepatogenese side 11. Prøvehåndtering mhp CXCL13 i CSV og selve analysen er ikke enkel og kun tilgængelig i få forskningsorienterede immunologiske speciallaboratorier.

Anbefaling: Påvisning af CXCL13 i spinalvæske tyder på inflammatorisk sygdom, men er ikke *Borrelia*-specifikt. Denne oplysning fås i forvejen, når der er øget celletal i spinalvæsken.

Andre tests, som sigter på det cellulære immunrespons, er nævnt i sammenhæng med *Borrelia* infektion. For eksempel lymfocyttransformations tests (LTT) som ELISPOT, der detekterer interferon gamma sekretion, har ringe sensitivitet og specificitet (153;154).

Tælling af lymfocyt subpopulationer (CD57+/CD3-) mangler biologisk rationale (155). Disse tests kan ikke anbefales, da de undersøgelser, der foreligger, ikke kan demonstrere nogen diagnostisk værdi (82).

Anbefaling: Lymfocyttransformations tests eller måling af CD57+ subpopulation har ikke diagnostisk værdi ved *Borrelia* infektion.

Mikroskopi

Koncentrationen af mikroorganismer i inficeret væv er så lav, at bakterierne ikke kan påvises ved direkte mikroskopi. Mikroskopi af blod eller andet væv er derfor ikke brugbar til diagnostik af *Borrelia* infektioner.

Trådlignende strukturer fra plasmaproteiner kan ved direkte mikroskopi af blod fejltolkes som ”spirokæter”, selvom om størrelse eller form ikke passer. Fysiske fænomener som væskestrømning og Brownske bevægelser kan fejltolkes som bevægelige bakterier.

Anbefaling: Mikroskopi kan ikke benyttes til diagnostik af *Borrelia* infektion.

Disse forskellige testprincipper uden dokumenteret diagnostisk relevans udbydes på alternative special-klinikker især i Tyskland, og markedsføres af patientinteressegrupper via pressen og på internettet.

Forebyggelse

Forebyggelse af smitte med *B. burgdorferi s.l.* kan ske ved flere tiltag:

- Beskyttende tøj
- Selvundersøgelse af kroppen for flåter efter eksposition.
- Brug af insektmidler indeholdende DEET

Beskyttende tøj

Den væsentligste beskyttelse mod smitte med *B. burgdorferi s.l.* består i at undgå kontakt med skovflåten (*Ixodes ricinus*). Skovflåterne befinder sig i mark- og skovområder med høj bevoksning, hvor jordbunden ikke tørrer ud. 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 trøje med lange ærmer, der slutter tæt ved håndled samt brug af lange bukser, hvor buksebenene er stukket ned i strømperne. Der opsamles betydeligt flere flåter, hvis man kravler rundt i vegetationen, end ved almindelig gang (124).

Fjern flåten, når den opdages

Hele kroppen bør undersøges hver dag, således at infesterende skovflåter og nymfer kan fjernes hurtigst muligt. Risiko for smitteoverførsel er lille ved infestation i mindre end 1 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 bider sig fast 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 kan anvendes

Brug af insektafvisende midler indeholdende DEET (N,N-diethyl-m-toluamid) hver 2. time (126) er effektivt til at nedsætte risikoen for flåtbid (127). Virkningstiden er dog forskellig for det enkelte produkt (128), og man skal følge brugsanvisningen. Midler indeholdende DEET er ikke mere godkendt til salg i Danmark. Insektmidler indeholdende Icaridin skulle også være effektivt mod skovflåter, også når det sprøjtes på beklædningen (156).

Antibiotika profylakse og testning af flåter - nej

Profylaktisk behandling efter flåtbid og testning af flåter for *Borrelia* anbefales ikke, da infektionsraten er meget lav (2;67). Studier fra højendemiske områder i USA tyder på, at ét tilfælde af erythema migrans kan forebygges med behandling af 50 personer efter et flåtbid (157). Profylakse er næppe relevant i Danmark, når man i Sverige ikke kunne finde et eneste tilfælde af erythema migrans blandt 397 personer med flåtbid (67). ”Number needed to treat” vil derfor være højere end i USA og risikoen for bivirkninger vil dominere talmæssigt (157). Se også www.escmid.org/esgbor.

Vaccination

Der findes ikke en markedsført vaccine på nuværende tidspunkt. Der har tidligere været en vaccine på markedet i USA, men denne blev trukket tilbage på grund af rygter om bivirkninger. Den reelle årsag var formentlig manglende salg. Desuden var beskyttelsen ikke langvarig (2). Der har ikke været udviklet en vaccine indeholdende antigener tilpasset infektion med de europæiske *Borrelia species* til klinisk brug.

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 lille, når man færdes på almindelige bredere stier.
- Det enkleste, man kan gøre efter relevant eksposition, er at kontrollere hele sin krop for flåter samme dag. Forældre bør 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. 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 *B. burgdorferi s.l.* har været foretaget med forskellige metoder og varierende resultater. Tolkningen af disse undersøgelser vanskeliggøres yderligere af bakteriens lave væksthastighed og forskellig holdbarhed af antibiotika over tid i dyrkningsmediet. Som hovedkonklusion kan man dog ud fra undersøgelserne udpege antibiotika, som må forventes at have ringe eller ingen effekt i behandling af *B. burgdorferi s.l.* 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 (158), men ikke tilstrækkeligt til, at fluorquinolonerne kan forventes at finde klinisk anvendelse fremover. Tilbage står penicilliner, 2. og 3. generations cefalosporiner, carbapenemer, makrolider og tetracycliner.

In vitro følsomhedsbestemmelse af *B. burgdorferi s.l.* 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) (159;160). 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 (161-163). De høje MIC og MBC værdier for penicillin G afspejler imidlertid, at dette antibiotikum (og andre penicilliner) har ringe holdbarhed i det anvendte BSK dyrkningsmedium (164;165). 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 med små gnavere, hvor penicillin omsættes meget hurtigt (161).

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 (159;162;164;166-169), men i kontrast til disse resultater står en varierende effekt hos patienter og direkte behandlingssvigt (167;168). Der er beskrevet resistensudvikling over for erythromycin i kliniske *B. burgdorferi s.l.* isolater i et nyligt studie (170). Tetracycliner, herunder doxycyclin, har god *in vitro* effekt. Der er kun få data fra dyreforsøg, men disse har ligeledes vist god effekt (171). Høj *in vitro* aktivitet af tigeicyclin over for *B. burgdorferi s.l.* og andre *Borrelia* arter (172) er påvist, som dog modsvares af tilsyneladende utilstrækkelig effekt i en dyremodel (173). Den kliniske betydning af

disse fund er indtil videre uvis. En *in vitro* undersøgelse af 20 stammer med repræsentanter både for *B. afzelii*, *B. garinii* og *B. burgdorferi* viste bedre effekt og baktericidal virkning af tigeacycline end doxycyclin (174).

Det er undersøgt, om de tre genospecies (*B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* og *B. afzelii*) varierer i følsomhed over for fire antibiotika (azithromycin, amoxicillin, ceftriaxon og doxycyclin)(166).. Studiet viste, at alle de undersøgte antibiotika havde glimrende *in vitro* effekt. Forskelle, som blev påvist, blev af forfatterne bedømt til at have tvivlsom klinisk betydning, ligesom de gør opmærksom på, at farmakokinetiske forhold kan udelukke behandling af visse kliniske manifestationer. Således må azithromycin anses for uanvendeligt til neuroborreliose pga manglende penetrans til cerebrospinalvæsken. En anden species, *B. spielmanii*, har stort set samme resistensegenskaber som *B. burgdorferi s.l.*(175).

I en musemodel blev der påvist *Borrelia* DNA i vævsprøver fra led efter overstået ceftriaxonbehandling, hvilket blev taget til indtægt for persisterende infektion (176). Imidlertid var prøverne dyrkningsnegative, og sædvanligvis regnes tilstedeværelse af bakterielt DNA efter en veloverstået antibiotisk behandling ikke som behandlingssvigt, idet påvist DNA kan repræsentere døde bakterier (177;178).

Antiinflammatorisk virkning, i tillæg til den antibakterielle effekt, af doxycyclin og minocyclin i infektion med *B. burgdorferi s.l.* er rapporteret (179).

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 (180), samt, for patienter i hyperendemiske områder, en ikke ubetydelig risiko for reinfektion.

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 (181). Penicillin var bedre end roxithromycin (terapisvigt i 5/9 patienter behandlet med roxithromycin vs. 0/10 patienter behandlet med penicillin) ifølge (168), og amoxicillin er ligeledes bedre end azithromycin(182). Et nyligt studie fra Slovenien viste lige god effekt af clarithromycin og amoxicillin til børn med erythema migrans (183). Clarithromycin anvendes i Danmark ikke til børn under 12 år. Generelt kan makrolider ikke anbefales som førstevalg (2;184;184), 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 (185). Der er ingen fordele (kun øgede bivirkninger) af at forlænge behandling med doxycyclin til 20 istedet for 10 dage (186). Forsøg med dyrkning fra hudbiopsier i uger til måneder efter afsluttet erythema migrans behandling med forskellige antibiotika var alle uden vækst af *Borrelia* som udtryk for behandlingens effektivitet (180). Et ofte anvendt argument for at anvende doxycyclin er den samtidige effekt på human granulocytær ehrlichiose, hvilket indtil videre anses for at have mindre relevans i Europa.

Multipel erythema migrans

Ved akut dissemineret *Borrelia* infektion uden meningitis er doxycyclin i et stort studie (187) 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 multipel erythema migrans som for neuroborreliose. En pragmatisk holdning

er, at doxycyclin anvendes som førstevalgspræparat, men at man ved for multipel erythema migrans hos børn < 12 år og gravide behandler med peroral penicillin under tæt klinisk observation, evt. efter udelukkelse af neuroborreliose.

Neuroborreliose

Intravenøs højdosis penicillinbehandling i 10 dage gav samme udfald som et tredje generations cefalosporin (cefotaxim) i et studie af Pfister et al. (188), på trods af, at alle patienter i penicillin behandling havde cerebrospinalvæskekonzentrationer af penicillin på under 90 % af MIC. Lignende resultater er fundet af Karlsson et al. (189), hvor behandling med hhv. doxycyclin og penicillin G i flere tilfælde gav cerebrospinalvæskekonzentrationer på under de højest rapporterede MIC værdier for disse antibiotika, men der var alligevel god klinisk effekt af begge regimer. Dotevall & Hagberg (190) har på basis af egne koncentrationsmålinger anbefalet en fordobling af doxycyclin standarddosis fra 100 mg x 2 til 200 mg x 2 til neuroborreliose. Denne dosering, men også standarddoseringen, har vist sig effektiv i behandlingen af neuroborreliose (191;192). En follow-up undersøgelse efter 2-9 års observationstid har ikke kunnet påvise terapivigt med doxycyclin (193). En stor prospektiv dansk undersøgelse (5) omfattende 187 patienter med neuroborreliose, 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 (194). Hos børn, som hos voksne, er der ikke holdepunkter for, at ceftriaxon skulle være bedre end penicillin (195). Hos patienter med neuroborreliose er fordelene ved ceftriaxon den daglige engangsadministration, der tillader ambulant 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. En svensk undersøgelse af bl.a. outcome hos børn med neuroborreliose behandlet i 14 dage viste i efterforløbet ikke højere forekomst af uspecifikke restsymptomer såsom hovedpine og træthed end i en kontrolgruppe (87). I et norsk multicenter studie omfattende 102 patienter fandt man peroral doxycyclin lige så effektivt som i.v. ceftriaxon (196).

Kronisk neuroborreliose

Kronisk lymfocytær meningitis og kronisk encephalomyelitis behandles som andre manifestationer af neuroborreliose, dog altid 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 (197;198). Myocarditis og atrio-ventrikulært blok grad I-II anbefales i nogle guidelines behandlet som tidlig *Borrelia* infektion med perorale antibiotika, hvorimod infektion med grad II-III blok behandles med intravenøs administration af antibiotika som 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 carditis* bør patienten være indlagt under monitorering for evt. pacemakerbehov.

Borrelia arthritis

Ved fravær af neurologiske symptomer er peroral behandling tilstrækkelig, men der foreslås længere behandlingsvarighed end til erythema migrans. Tetracyclin og penicillin V synes ligeværdige (199;200). Et tidligt studie viste bedre effekt af penicillin, givet som benzathin-penicillin i.m. eller penicillin G i.v., end af placebo (201). I en undersøgelse, 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 (202). 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 (203), som må behandles symptomatisk med antiinflammatoriske midler, evt. med synovektomi (204).

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 (205). 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 PDLs side 17.

Danske vs. udenlandske behandlingsrekommendationer (2;29;82;206-210)

Der er forskelle i den relative forekomst af forskellige sygdomsbilleder i Europa og USA, idet acrodermatitis chronica atrophicans og *Borrelia* lymfocytom kun sjældent ses i Nordamerika, hvorimod *Borrelia* arthritis er hyppigere forekommende end i Europa. Absolutte tal for disse forskelle, som ikke giver anledning til særlige geografisk specifikke retningslinier for behandling, findes dog ikke. I nogle guidelines er der særlige retningslinier for behandling af *Borrelia* infektioner hos børn, overvejende mht varighed af behandlingen (207). Udover dosisrekommendationer efter vægt synes der ikke at være belæg for særlige behandlingsregimer efter aldersinddeling. Det er dog vist specielt for neuroborreliose hos børn, at spontanhelbredelsen er betydelig. De fleste guidelines anbefaler samme behandlingstider for børn og voksne. I flere udenlandske guidelines anvendes amoxicillin til erythema migrans. Både i Danmark og andre nordiske lande er der imidlertid tradition for at anvende penicillin som førstevalg. Guidelines adskiller sig også mht behandlingsvarigheder. Der er generelt enighed om 10 dages behandling af erythema migrans, som også er evidensbaseret, hvorimod tiderne for neuroborreliose og andre stadie II manifestationer varierer fra 10-30 dage (211;212). I EUCALB (European Concerted Action on Lyme Borreliosis) er yderpunkterne i anbefalede behandlingsvarigheder angivet (www.EUCALB.com 2012). Her skelnes ikke mellem akut og kronisk neuroborreliose, som behandles ens i 14 dage. Arthritis behandles i disse retningslinier i 21 dage, hvorimod de svenske anbefalinger siger 14 og de amerikanske 30 dage (2;213). I Danmark har man fra Institut for Rationel Farmakoterapi udgivet retningslinier, hvor man bl.a. skelner mellem neuroborreliose med og uden CNS påvirkning såsom encephalitis og transversel myelitis (206). Da man til alle de neurologiske sygdomsentityer kan anvende såvel i.v. penicillin, ceftriaxon eller peroral doxycyclin i 10-14 dage (kronisk neuroborreliose dog i 14 dage), er en mere detaljeret opdeling ikke meningsfuld. Der er generel enighed om varighed af behandling til acrodermatitis chronica atrophicans, nemlig 3 uger.

Anmeldelse og Diagnosekodning

- **Husk individuel anmeldelse af neuroborreliose på blanket 1515!**
- **Kodning:**
 - **Neuroborreliose DA692D eventuelt kombineret med DG019**

Alle patienter med neuroborreliose skal anmeldes individuelt til Sundhedsstyrelsen på blanket 1515. Det anbefales de klinisk mikrobiologiske afdelinger at tilføje en (automatisk) påmindelse om anmeldelse på alle laboratoriesvar, som er positive i intrathekaltest. Anmeldeskriterierne er ”klinisk diagnose + påvisning af specifikke antistoffer” (Vejledning om lægers anmeldelse af smitsomme sygdomme m.v. nr 60 af 14/04/2000). Anmeldelses systemet er under revision og anmeldelse af Neuroborreliose bliver formentlig automatiseret ved hjælp af antistof index resultaterne i den danske mikrobiologiske database i stedet for klinisk anmeldelse (EPI-NYT uge 25 – 2013).

Ved kodning af infektion med *Borrelia burgdorferi* bruges koden DA692 som anført i tabel 7. DA692 suppleres med en bogstavkode eller kombineres med andre koder afhængig af det organsystem som er klinisk berørt for eksemplet neuroborreliose med DA692+DG019. Ny og ændret vejledning fra sundhedsstyrelsen er på vej.

Tabel 8. SKS diagnosekoder for infektion med *Borrelia burgdorferi*. DA692 skal altid indgå i de valgte koder.

SKS KODER	DIAGNOSE
DA692	Lymes sygdom
DA692A	Kronisk atrofisk akrodermatit
DA692F	Erythema chronicum migrans
DA692D (+DG019)	<i>Borrelia</i> polyradiculitis (eventuelt ved at kombinere med ”Meningitis ved bakteriesygdom klassificeret andetsteds”).
DA692+DL988A	Lymphadenosis benigna cutis
DM012	Arthritis ved <i>Borrelia</i> -sygdom
DA692+DI410	<i>Borrelia</i> carditis ved at kombinere med ”Karditis ved bakteriesygdom klassificeret andetsteds”

SKS listen fra Sundhedsstyrelsen er revideret siden 1. udgave af denne rapport i 2006, idet der er fjernet ældre *Borrelia* relaterede diagnosekoder.

Potentielle interessekonflikter:

Klaus Hansen:

Licensindtægter fra Oxoid vedrørende IDEIAtm.

Ram Dessau:

Firmasamarbejde som led i afdelingens routine-evalueringer. Der er udført evalueringer af diagnostiske kits til *Borrelia* serologi i samarbejde med forskellige firmaer (Oxoid- Thermofisher, Orion diagnostica og Diasorin) fra 2010 til 2012. Ingen personlig honorering.

Foredragshonorarer modtaget:

Foredrag ved brugermøde arrangeret af Siemens Health Care diagnostics 2010, Hotel Nyborg Strand. Foredrag ved brugermøde arrangeret af Diasorin 2011, Vejle. Arrangør af det faglige program og foredrag ved et møde sponsoreret af Orion Diagnostics 2011, Arlanda, Sverige.

Tillidsposter uden honorar:

Medlem af ESGBOR, Europæisk studiegruppe for *Borrelia* under det Europæiske selskab for klinisk mikrobiologi og infektionsmedicin (www.escmid.org/esgbor).

Jette M. Bangsborg, Anne-Mette Lebech, Finn Sellebjerg, Sigurdur Skarphedinsson og Christian Østergaard: Intet deklareret

Litteratur

- (1) Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011 Jan;17(1):69-79.
- (2) Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006 Nov 1;43(9):1089-134.
- (3) Lantos PM, Charini WA, Medoff G, Moro MH, Mushatt DM, Parsonnet J, et al. Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010 Jul 1;51(1):1-5.
- (4) Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme Borrelia complex-clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect* 2011 Apr;17(4):487-93.
- (5) 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 Apr;115(2):399-423.
- (6) Gray JS. Biology of Ixodes species ticks in relation to tick-borne zoonoses. *Wien Klin Wochenschr* 2002 Jul 31;114(13-14):473-8.
- (7) Vennestrom J, Egholm H, Jensen PM. Occurrence of multiple infections with different *Borrelia burgdorferi* genospecies in Danish Ixodes ricinus nymphs. *Parasitol Int* 2008 Mar;57(1):32-7.
- (8) Wilhelmsson P, Fryland L, Borjesson S, Nordgren J, Bergstrom S, Ernerudh J, et al. Prevalence and diversity of *Borrelia* species in ticks that have bitten humans in Sweden. *J Clin Microbiol* 2010 Nov;48(11):4169-76.
- (9) Landbo AS, Flong PT. *Borrelia burgdorferi* infection in Ixodes ricinus from habitats in Denmark. *Med Vet Entomol* 1992 Apr;6(2):165-7.
- (10) Ruzic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J. The Ixodes ricinus tick as a vector of *Borrelia burgdorferi* in Slovenia. *Eur J Epidemiol* 1993 Jul;9(4):396-400.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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 Jan;270(3):434-40.
- (14) 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 Environ Med* 1999;6(2):127-32.
- (15) Gern L. Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans. *Curr Probl Dermatol* 2009;37:18-30. Epub@2009 Apr 8.:18-30.
- (16) Kahl O, Janetzki-Mittmann C, Gray JS, Jonas R, Stein J, de BR. Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal Ixodes ricinus feeding and the method of tick removal. *Zentralbl Bakteriol* 1998 Jan;287(1-2):41-52.

- (17) Jensen PM. Host seeking activity of ixodes ricinus ticks based on daily consecutive flagging samples. *Exp Appl Acarol* 2000;24(9):695-708.
- (18) Jensen PM, Frandsen F. Temporal Risk assesment for Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 2000;32.
- (19) Jensen PM, Hansen H, Frandsen F. Spatial risk assessment for Lyme borreliosis in Denmark. *Scand J Infect Dis* 2000;32(5):545-50.
- (20) Kurtenbach K, Schäfer SM, Michelis Sd, Etti S, Sewell H-S. *Borrelia burgdorferi* sensu lato int 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.
- (21) Li X, McHugh G, Damle N, Sikand VK, Glickstein L, Steere AC. Burden and viability of *Borrelia burgdorferi* in skin or joints, of patients with erythema migrans or lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2011 May 17;10.
- (22) Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Glinsek U, Zore A, Strle F. Comparison of PCR methods and culture for the detection of *Borrelia* spp. in patients with erythema migrans. *Clin Microbiol Infect* 2008 Jul;14(7):653-8.
- (23) Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase W, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1977 Jun;86(6):685-98.
- (24) Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977 Jan;20(1):7-17.
- (25) Steere AC, Hardin JA, Malawista SE. Lyme arthritis: a new clinical entity. *Hosp Pract* 1978 Apr;13(4):143-58.
- (26) Wormser GP, Nadelman RB, Schwartz I. The amber theory of Lyme arthritis: initial description and clinical implications. *Clin Rheumatol* 2012 Jun;31(6):989-94.
- (27) Wormser GP, Nadelman RB, Schwartz I. The amber theory of Lyme arthritis: initial description and clinical implications. *Clin Rheumatol* 2012 Jun;31(6):989-94.
- (28) Weis JJ, Bockenstedt LK. Host response. In: Samuels DS, Radolf JD, editors. *Borrelia. Molecular biology, host interaction and pathogenesis.*Norfolk: Caister Academic Press; 2010. p. 413-41.
- (29) Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012 Feb 4;379(9814):461-73.
- (30) BAMMER H, SCHENK K. Meningo-myelo-radiculitis after a tick bite with erythema. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1965 May 3;187:25-34.
- (31) 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 Feb;386:1-75.
- (32) Ackermann R, Horstrup P, Schmidt R. Tick-borne meningopolyneuritis (Garin-Bujadoux, Bannwarth). *Yale J Biol Med* 1984 Jul;57(4):485-90.
- (33) Eiffert H, Karsten A, Schlott T, Ohlenbusch A, Laskawi R, Hoppert M, et al. Acute peripheral facial palsy in Lyme disease -- a distal neuritis at the infection site. *Neuropediatrics* 2004 Oct;35(5):267-73.
- (34) Jacobsen M, Zhou D, Cepok S, Nessler S, Happel M, Stei S, et al. Clonal accumulation of activated CD8+ T cells in the central nervous system during the early phase of neuroborreliosis. *J Infect Dis* 2003 Mar 15;187(6):963-73.
- (35) Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H, Pachner AR. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of lyme disease. *Lab Invest* 2000 Jul;80(7):1043-54.

- (36) Cadavid D, O'Neill T, Schaefer H, Pachner AR. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab Invest* 2000 Jul;80(7):1043-54.
- (37) Bai Y, Narayan K, Dail D, Sondey M, Hodzic E, Barthold SW, et al. Spinal cord involvement in the nonhuman primate model of Lyme disease. *Lab Invest* 2004 Feb;84(2):160-72.
- (38) Said G. Infectious neuropathies. *Neurol Clin* 2007 Feb;25(1):115-37.
- (39) Kuntzer T, Bogousslavsky J, Miklossy J, Steck AJ, Janzer R, Regli F. *Borrelia* rhombencephalomyelopathy. *Arch Neurol* 1991 Aug;48(8):832-6.
- (40) Meurers B, Kohlhepp W, Gold R, Rohrbach E, Mertens HG. Histopathological findings in the central and peripheral nervous systems in neuroborreliosis. A report of three cases. *J Neurol* 1990 Apr;237(2):113-6.
- (41) Elamin M, Alderazi Y, Mullins G, Farrell MA, O'Connell S, Counihan TJ. Perineuritis in acute Lyme neuroborreliosis. *Muscle Nerve* 2009 Jun;39(6):851-4.
- (42) Meier C, Grehl H. [Vasculitic neuropathy in the Garin-Bujadoux-Bannwarth syndrome. A contribution to the understanding of the pathology and pathogenesis of the neurological complications in Lyme borreliosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1988 Jan 29;113(4):135-8.
- (43) Schmidt C, Plate A, Angele B, Pfister HW, Wick M, Koedel U, et al. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 2011 Mar 22;76(12):1051-8.
- (44) Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med* 2008 Mar;14(3-4):205-12.
- (45) Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology* 2005 Aug 9;65(3):448-50.
- (46) Ljostad U, Mygland A. CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2008 May;255(5):732-7.
- (47) Schmidt C, Plate A, Angele B, Pfister HW, Wick M, Koedel U, et al. A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 2011 Mar 22;76(12):1051-8.
- (48) Marra CM, Tantaló LC, Sahi SK, Maxwell CL, Lukehart SA. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis* 2010 May;37(5):283-7.
- (49) Kruger H, Reuss K, Pulz M, Rohrbach E, Pflughaupt KW, Martin R, et al. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol* 1989 Sep;236(6):322-8.
- (50) Hansen K, Wulff CH, Strange P, Trojaborg W. [Lymphocytic meningoradiculitis--Bannwarth's syndrome]. *Ugeskr Laeger* 1984 Mar 19;146(12):870-4.
- (51) Schoen RT. A case revealing the natural history of untreated Lyme disease. *Nat Rev Rheumatol* 2010 Dec 21.
- (52) Reimers CD, Neubert U, Kristoferitsch W, Pfluger KH, Mayr WR. *Borrelia burgdorferi* infection in Europe: an HLA-related disease? *Infection* 1992 Jul;20(4):197-200.
- (53) *Borrelia*. Molecular biology, host interaction and pathogenesis. Caister Academic Press; 2010.
- (54) 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.

- (55) Berglund J, Ejlersen E, Ornstein K, Lindberg A, Ringner Å, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333(20):1319-24.
- (56) 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.
- (57) Huppertz HI, Bohme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA. Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzberg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 Oct;18(10):697-703.
- (58) 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 Apr;26(2):451-7.
- (59) Carlsson SA, Granlund H, Nyman D, Wahlberg P. IgG seroprevalence of Lyme borreliosis in the population of the Aland Islands in Finland. *Scand J Infect Dis* 1998;30(5):501-3.
- (60) Stjernberg L, Berglund J. Risk of acquiring tick bites in South-eastern Sweden. *Scand J Infect Dis* 2002;34:840-4.
- (61) 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.
- (62) Stanek G, Strle F. Lyme disease: European perspective. *Infect Dis Clin North Am* 2008 Jun;22(2):327-39, vii.
- (63) Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis* 2003 Aug 15;37(4):528-32.
- (64) Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for lyme disease. *Clin Infect Dis* 2008 Jul 15;47(2):188-95.
- (65) Branda JA, Linskey K, Kim YA, Steere AC, Ferraro MJ. Two-Tiered Antibody Testing for Lyme Disease With Use of 2 Enzyme Immunoassays, a Whole-Cell Sonicate Enzyme Immunoassay Followed by a VlsE C6 Peptide Enzyme Immunoassay. *Clin Infect Dis* 2011 Sep;53(6):541-7.
- (66) 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 Dec;183(6):325-41.
- (67) Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren PE, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten by a *Borrelia burgdorferi*-infected tick. *Int J Infect Dis* 2010 Dec 16.
- (68) Baranton G, Postic D, Saint G, I, Boerlin P, Piffaretti JC, Assous M, et al. Delineation of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int J Syst Bacteriol* 1992 Jul;42(3):378-83.
- (69) Baranton G, Seinost G, Theodore G, Postic D, Dykhuizen D. Distinct levels of genetic diversity of *Borrelia burgdorferi* are associated with different aspects of pathogenicity. *Res Microbiol* 2001 Mar;152(2):149-56.
- (70) Baranton G, de Martino SJ. *Borrelia burgdorferi sensu lato* diversity and its influence on pathogenicity in humans. *Curr Probl Dermatol* 2009;37:1-17. Epub@2009 Apr 8.:1-17.
- (71) Asbrink E, Hovmark A. Early and late cutaneous manifestations in Ixodes-borne borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann N Y Acad Sci* 1988;539:4-15.:4-15.
- (72) Asbrink E. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Clinical definitions and differential diagnoses. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;77:44-50.:44-50.

- (73) Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. *Curr Opin Infect Dis* 2009 Oct;22(5):450-4.
- (74) Strle F, Ruzic-Sabljić E, Logar M, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Comparison of Erythema Migrans Caused by *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia garinii*. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011 May 25.
- (75) Strle F, Ruzic-Sabljić E, Logar M, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimperman J, et al. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia garinii*. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011 Sep;11(9):1253-8.
- (76) 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 Mar;27(3):545-51.
- (77) Lomholt H, Lebech 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 Sep;80(5):362-6.
- (78) Wormser GP. Hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2006 Nov;118(21-22):634-7.
- (79) Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Jurca T, Picken RN, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002 Jul 31;114(13-14):515-23.
- (80) Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol* 2009;37:51-110:51-110.
- (81) Kristoferitsch W. Neurological manifestations of Lyme borreliosis: clinical definition and differential diagnosis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;77:64-73.:64-73.
- (82) Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010 Jan;17(1):8-4.
- (83) Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998 May;245(5):262-72.
- (84) Bagger-Sjoberg D, Remahl S, Ericsson M. Long-term outcome of facial palsy in neuroborreliosis. *Otol Neurotol* 2005 Jul;26(4):790-5.
- (85) Lebas A, Toulgoat F, Saliou G, Husson B, Tardieu M. Stroke due to Lyme neuroborreliosis: changes in vessel wall contrast enhancement. *J Neuroimaging* 2012 Apr;22(2):210-2.
- (86) Christen HJ. Lyme neuroborreliosis in children. *Ann Med* 1996 Jun;28(3):235-40.
- (87) Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: a prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Dec;27(12):1089-94.
- (88) van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;77:81-4.:81-4.
- (89) Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987 Nov;107(5):725-31.
- (90) Krause PJ, McKay K, Thompson CA, Sikand VK, Lentz R, Lepore T, et al. Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic ehrlichiosis, and Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2002 May 1;34(9):1184-91.
- (91) Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans. *Clin Dermatol* 1993 Jul;11(3):369-75.

- (92) Portmann A, Gueudry J, Lebas A, Michelet I, Lefaucheur R, Marguet C, et al. [Isolated intracranial hypertension as the presenting sign of Lyme disease.]. *J Fr Ophtalmol* 2012 Sep 18;(12):10.
- (93) Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Erythema migrans in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr* 1999 Dec 10;111(22-23):933-40.
- (94) 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 Mar;180(3 Pt 1):711-6.
- (95) 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 Aug;169(2 Pt 1):367-74.
- (96) 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 Jul;9(3):320-30.
- (97) Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 2010 Jan;123(1):79-86.
- (98) Feder HM, Jr., Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007 Oct 4;357(14):1422-30.
- (99) Eikeland R, Ljostad U, Mygland A, Herlofson K, Lohaugen GC. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *Eur J Neurol* 2012 Mar;19(3):480-7.
- (100) Cairns V. Post-Lyme disease symptoms. *Am J Med* 2010 Aug;123(8):e21.
- (101) 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 Jul 12;345(2):85-92.
- (102) Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003 Jun 24;60(12):1923-30.
- (103) Klempner MS, Halperin JJ, Baker PJ, Shapiro ED, O'Connell S, Fingerle V, et al. Lyme borreliosis: the challenge of accuracy. *Neth J Med* 2012 Jan;70(1):3-5.
- (104) Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010 Jan;17(1):8-4.
- (105) Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W. Lyme Neuroborreliosis. In: Krarup SG, editor. *Peripheral nerve disorders*. Waltham; 2013.
- (106) Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med* 1998 Mar 1;128(5):354-62.
- (107) Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ, Dumler JS, Halperin JJ, McSweegan E, et al. Scientific evidence and best patient care practices should guide the ethics of Lyme disease activism. *J Med Ethics* 2010 Nov 21.
- (108) Auwaerter PG, Bakken JS, Dattwyler RJ, Dumler JS, Halperin JJ, McSweegan E, et al. Antiscience and ethical concerns associated with advocacy of Lyme disease. *Lancet Infect Dis* 2011 Sep;11(9):713-9.
- (109) Kemperman MM, Bakken JS, Kravitz GR. Dispelling the chronic Lyme disease myth. *Minn Med* 2008 Jul;91(7):37-41.
- (110) Auwaerter PG. Point: antibiotic therapy is not the answer for patients with persisting symptoms attributable to Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2007 Jul 15;45(2):143-8.

- (111) British Infection Association. The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: a position statement by the British Infection Association. *J Infect* 2011 May;62(5):329-38.
- (112) Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005 Jul;18(3):484-509.
- (113) Babady NE, Sloan LM, Vetter EA, Patel R, Binnicker MJ. Percent positive rate of Lyme real-time polymerase chain reaction in blood, cerebrospinal fluid, synovial fluid, and tissue. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 Dec;62(4):464-6.
- (114) Dessau RB, Ornstein K, Petersson AC, Hagen J. *Borrelia spielmanii* in a Danish patient with arthritis (Poster presentation ICLB11, Ljubljana, Slovenia). 2010.
- (115) Liveris D, Schwartz I, Bittker S, Cooper D, Iyer R, Cox ME, et al. Improving the yield of blood cultures from patients with early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2011 Jun;49(6):2166-8.
- (116) Wang G, Aguero-Rosenfeld ME, Wormser GP, Schwartz I. Detection of *Borrelia burgdorferi*. In: Samuels DS, Radolf JD, editors. *Borrelia. Molecular biology, host interaction and pathogenesis*. Norfolk: Caister Academic Press; 2010. p. 443-66.
- (117) Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn* 2000 Jun;5(2):139-50.
- (118) Liveris D, Schwartz I, McKenna D, Nowakowski J, Nadelman RB, Demarco J, et al. Quantitation of cell-associated borrelial DNA in the blood of Lyme disease patients with erythema migrans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 Aug 16.
- (119) Dessau RB, Ejlersen T, Hilden J. Simultaneous use of serum IgG and IgM for risk scoring of suspected early Lyme borreliosis: graphical and bivariate analyses. *APMIS* 2010 Apr;118(4):313-23.
- (120) Hansen K, Hindersson P, Pedersen NS. Measurement of antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum improves serodiagnosis in Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1988 Feb;26(2):338-46.
- (121) Hansen K, Pii K, Lebech 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 Jan;29(1):166-73.
- (122) Dessau RB, Bangsbo JM, Ejlersen T, Skarphedinsson S, Schonheyder HC. Utilization of serology for the diagnosis of suspected Lyme borreliosis in Denmark: Survey of patients seen in general practice. *BMC Infect Dis* 2010 Nov 1;10(1):317.
- (123) Bennet R, Lindgren V, Zwegberg WB. *Borrelia* antibodies in children evaluated for Lyme neuroborreliosis. *Infection* 2008 Oct;36(5):463-6.
- (124) Skogman BH, Ekerfelt C, Ludvigsson J, Forsberg P. Seroprevalence of *Borrelia* IgG antibodies among young Swedish children in relation to reported tick bites, symptoms and previous treatment for Lyme borreliosis: a population-based survey. *Arch Dis Child* 2010 Aug 10.
- (125) Dessau RB. Diagnostic accuracy and comparison of two assays for *Borrelia* specific IgG and IgM antibodies. Proposals for statistical evaluation methods, cut-off and standardization. *J Med Microbiol* 2013 Sep 26;10.
- (126) Dessau RB, Eliasson I, Skarpaas T, Nyman D. Report from a survey of laboratory methods used in Scandinavia. Testing for Lyme Borreliosis in the Nordic countries - variations in strategies and rate of seropositivity. 2011.

- (127) Hammers-Berggren S, Lebech AM, Karlsson M, Andersson U, Hansen K, Stiernstedt G. Serological follow-up after treatment of *Borrelia arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans*. *Scand J Infect Dis* 1994;26(3):339-47.
- (128) 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 Jun;32(6):1519-25.
- (129) Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle V. Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues. *J Clin Microbiol* 2005 Aug;43(8):3602-9.
- (130) Liang FT, Aberer E, Cinco M, Gern L, Hu CM, Lobet YN, et al. Antigenic conservation of an immunodominant invariable region of the VlsE lipoprotein among European pathogenic genospecies of *Borrelia burgdorferi* SL. *J Infect Dis* 2000 Nov;182(5):1455-62.
- (131) Tjernberg I, Kruger G, Eliasson I. C6 peptide ELISA test in the serodiagnosis of Lyme borreliosis in Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 Jan;26(1):37-42.
- (132) Berglund J, Eitrem R. Tick-borne borreliosis in the archipelago of southern Sweden. *Scand J Infect Dis* 1993;25(1):67-72.
- (133) Hansen K, Lebech AM. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*--specific immunoglobulin G, A, and M. *Ann Neurol* 1991 Aug;30(2):197-205.
- (134) van Burgel ND, Brandenburg A, Gerritsen HJ, Kroes ACM, van Dam AP. High sensitivity and specificity of the C6-peptide ELISA on cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis patients.
- (135) Henningsson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P. Neuroborreliosis - an epidemiological, clinical and health economical study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2009 Sep 29.
- (136) 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.
- (137) Henningsson AJ, Christiansson M, Tjernberg I, Lofgren S, Matussek A. Laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis: a comparison of three CSF anti-*Borrelia* antibody assays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013 Nov 22.
- (138) 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.
- (139) Porwancher R. A reanalysis of IgM Western blot criteria for the diagnosis of early Lyme disease. *J Infect Dis* 1999 Apr;179(4):1021-4.
- (140) Mogilyansky E, Loa CC, Adelson ME, Mordechai E, Tilton RC. Comparison of Western immunoblotting and the C6 Lyme antibody test for laboratory detection of Lyme disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004 Sep;11(5):924-9.
- (141) Weinstein A. Editorial commentary: laboratory testing for Lyme disease: time for a change? *Clin Infect Dis* 2008 Jul 15;47(2):196-7.
- (142) Makhani N, Morris SK, Page AV, Brophy J, Lindsay LR, Banwell BL, et al. A twist on Lyme: the challenge of diagnosing European Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2011 Jan;49(1):455-7.
- (143) Wilske B, Zöller L, Brade V, Eiffert H, Göbel UB, Stanek G, et al. MIQ. Quality Standards for the microbiological diagnosis of infectious diseases. 2002.

- (144) 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 Jun;38(6):2097-102.
- (145) Pepe MS. Combining multiple test results. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 267-76.
- (146) Rupprecht TA, Koedel U, Angele B, Fingerle V, Pfister HW. [Cytokine CXCL13--a possible early CSF marker for neuroborreliosis]. *Nervenarzt* 2006 Apr;77(4):470-3.
- (147) Rupprecht TA, Kirschning CJ, Popp B, Kastenbauer S, Fingerle V, Pfister HW, et al. *Borrelia garinii* induces CXCL13 production in human monocytes through Toll-like receptor 2. *Infect Immun* 2007 Sep;75(9):4351-6.
- (148) Rupprecht TA. Das Chemokin CXCL13 als Biomarker in der Liquordiagnostik der frühen Neuroborreliose. 2009.
- (149) Tjernberg I, Henningsson AJ, Eliasson I, Forsberg P, Ernerudh J. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid chemokine CXCL13 and antibodies to the C6-peptide in Lyme neuroborreliosis. *J Infect* 2011 Feb;62(2):149-58.
- (150) Tumani H, Cadavid D. Are high CSF levels of CXCL13 helpful for diagnosis of Lyme neuroborreliosis? *Neurology* 2011 Mar 22;76(12):1034-5.
- (151) van Burgel ND, Bakels F, Kroes AC, van Dam AP. Discriminating Lyme neuroborreliosis from other neuroinflammatory diseases by levels of CXCL13 in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2011 May;49(5):2027-30.
- (152) Wutte N, Berghold A, Loffler S, Zenz W, Daghofer E, Krainberger I, et al. CXCL13 chemokine in pediatric and adult neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 2011 Nov;124(5):321-8.
- (153) Nordberg M, Forsberg P, Nyman D, Skogman BH, Nyberg C, Eliasson I, et al. Can ELISPOT Be Applied to A Clinical Setting as A Diagnostic Utility for Neuroborreliosis? *cells* 2012;1(2):153-67.
- (154) Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA) for Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 Jan;57(1):27-34.
- (155) Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. *Clin Vaccine Immunol* 2009 Aug;16(8):1249-50.
- (156) Semmler M, Abdel-Ghaffar F, Al-Rasheid KA, Mehlhorn H. Comparison of the tick repellent efficacy of chemical and biological products originating from Europe and the USA. *Parasitol Res* 2011 Apr;108(4):899-904.
- (157) Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010 Jun;65(6):1137-44.
- (158) Kraiczky 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 Sep;45(9):2486-94.
- (159) 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 Oct;30(10):2692-7.
- (160) 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 Nov;34(11):2133-6.

- (161) 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 Feb;31(2):164-7.
- (162) 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 Jun;15(1):11-7.
- (163) Hunfeld KP, Weigand J, Wichelhaus TA, Kekoukh E, Kraiczy P, Brade V. In vitro activity of mezlocillin, meropenem, aztreonam, vancomycin, teicoplanin, ribostamycin and fusidic acid against *Borrelia burgdorferi*. *Int J Antimicrob Agents* 2001 Mar;17(3):203-8.
- (164) 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 Nov;283(1):49-60.
- (165) Stiernstedt SH, Tadesse T, Wretling B. Dialysis culture for determination of MIC and MBC of benzylpenicillin against *Borrelia burgdorferi*. *APMIS* 1999 Apr;107(4):380-2.
- (166) 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 Apr;41(4):1791-3.
- (167) 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.
- (168) 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 Aug;72(4):297-300.
- (169) 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 Jul;37(7):1444-6.
- (170) Terekhova D, Sartakova ML, Wormser GP, Schwartz I, Cabello FC. Erythromycin resistance in *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Nov;46(11):3637-40.
- (171) 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 Nov 15;186(10):1430-7.
- (172) Ates L, Hanssen-Hubner C, Norris DE, Richter D, Kraiczy P, Hunfeld KP. Comparison of in vitro activities of tigecycline, doxycycline, and tetracycline against the spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Ticks Tick Borne Dis* 2010 Mar;1(1):30-4.
- (173) Barthold SW, Hodzic E, Imai DM, Feng S, Yang X, Luft BJ. Ineffectiveness of tigecycline against persistent *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Feb;54(2):643-51.
- (174) Yang X, Nguyen A, Qiu D, Luft BJ. In vitro activity of tigecycline against multiple strains of *Borrelia burgdorferi*. *J Antimicrob Chemother* 2009 Apr;63(4):709-12.
- (175) Morgenstern K, Baljer G, Norris DE, Kraiczy P, Hanssen-Hubner C, Hunfeld KP. In vitro susceptibility of *Borrelia spielmanii* to antimicrobial agents commonly used for treatment of Lyme disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2009 Mar;53(3):1281-4.
- (176) Yrjanainen H, Hytonen J, Hartiala P, Oksi J, Viljanen MK. Persistence of borrelial DNA in the joints of *Borrelia burgdorferi*-infected mice after ceftriaxone treatment. *APMIS* 2010 Sep 1;118(9):665-73.

- (177) Wormser GP, Baker PJ, O'Connell S, Pachner AR, Schwartz I, Shapiro ED. Critical Analysis of Treatment Trials of Rhesus Macaques Infected with *Borrelia burgdorferi* Reveals Important Flaws in Experimental Design. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012 May 23.
- (178) Wormser GP, Schwartz I. Antibiotic treatment of animals infected with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Microbiol Rev* 2009 Jul;22(3):387-95.
- (179) Bernardino AL, Kaushal D, Philipp MT. The antibiotics doxycycline and minocycline inhibit the inflammatory responses to the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 2009 May 1;199(9):1379-88.
- (180) 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 Jun;94(6):583-8.
- (181) Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayr R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990 Mar;18(2):91-6.
- (182) 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 May 1;124(9):785-91.
- (183) Nizic T, Velikanje E, Ruzic-Sabljić E, Arnez M. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. *Wien Klin Wochenschr* 2012 Jul;124(13-14):427-33.
- (184) 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 Jul;31 Suppl 1:1-14.
- (185) Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990 Dec 8;336(8728):1404-6.
- (186) Wormser GP, Nowakowski J, Nadelman RB. Duration of treatment for Lyme borreliosis: time for a critical reappraisal. *Wien Klin Wochenschr* 2002 Jul 31;114(13-14):613-5.
- (187) 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 Jul 31;337(5):289-94.
- (188) 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 Nov;46(11):1190-4.
- (189) 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 May;40(5):1104-7.
- (190) Dotevall L, Hagberg L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 Jul;33(7):1078-80.
- (191) Dotevall L, Hagberg L. Successful oral doxycycline treatment of Lyme disease-associated facial palsy and meningitis. *Clin Infect Dis* 1999 Mar;28(3):569-74.
- (192) 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 Jul;44(7):1203-7.
- (193) 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.

- (194) 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 Feb;163(2):311-8.
- (195) 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 Jul;19(4):279-83.
- (196) Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008 Aug;7(8):690-5.
- (197) Fish AE, Pride YB, Pinto DS. Lyme carditis. *Infect Dis Clin North Am* 2008 Jun;22(2):275-88, vi.
- (198) Pinto DS. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002 Mar;86(2):285-96.
- (199) 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 Nov;109(5):753-8.
- (200) 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 Jan;69(1):96-9.
- (201) Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1985 Apr 4;312(14):869-74.
- (202) Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, III, Liu NY, et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994 Jun;37(6):878-88.
- (203) 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 Dec;42(12):2705-9.
- (204) Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 Oct;54(10):3079-86.
- (205) Mullegger RR, Glatz M. Skin manifestations of lyme borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(6):355-68.
- (206) Pedersen C. Borreliose. *Rationel Farmakoterapi* 2010;(7).
- (207) Albåge M, Berglund J, Bergman B, Bylund P, Dotevall L, Edlund C, et al. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion- ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 2009;(4):12-7.
- (208) Treatment of Lyme borreliosis in Europe. <http://www.eucalb.com/> 2012 Available from: URL: <http://www.eucalb.com/>
- (209) Coumou J, van der Poll T, Speelman P, Hovius JW. Tired of Lyme borreliosis. Lyme borreliosis in the Netherlands. *Neth J Med* 2011 Mar;69(3):101-11.
- (210) Wormser GP, O'Connell S. Treatment of infection caused by *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011 Feb;9(2):245-60.
- (211) Kowalski TJ, Tata S, Berth W, Mathiason MA, Agger WA. Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early lyme disease from a lyme disease-hyperendemic area. *Clin Infect Dis* 2010 Feb 15;50(4):512-20.
- (212) Dattwyler RJ. A commentary on the treatment of early lyme disease. *Clin Infect Dis* 2010 Feb 15;50(4):521-2.

- (213) Tory HO, Zurakowski D, Sundel RP. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort. *J Rheumatol* 2010 May;37(5):1049-55.