

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING AV LYME BORRELIOSE

- Rapport til Helsedirektoratet fra arbeidsgruppen –

November 2009

Forord

Lyme borreliose er en sykdomstilstand som kun har vært kjent i underkant av 20 år. Noe av problemkomplekset rundt sykdommen er de ulike sykdomsmanifestasjoner man kan se på ulike stader i forløpet samt de ulike diagnostiske metoder som benyttes.

Diagnostikken er i de fleste typiske tilfeller relativ enkel i allmennpraksis og særlig i landsdeler der det er høy forekomst av sykdommen. I noen tilfeller kan diagnostikken være vanskelig og komplisert, men som svært mange andre sykdommer er diagnosen i dag basert på ulik grad av sannsynlighet og "klinisk skjønn". Det er utviklet en rekke laboratorietester som alle har noe varierende treffsikkerhet i forhold til å kunne stille en helt entydig og eksakt diagnose i de ulike faser. Det finnes i dag ingen fullgod test som med sikkerhet kan avklare om man er frisk etter gjennomgått behandling eller som kan brukes for å følge effekten av behandlingen.

Mangel på helt eksakte tester er en kilde til en rekke spekulasjoner og antagelser om sykdommen og dens mulige manifestasjoner. Det er tidvis også stor mediaoppmerksomhet rundt sykdommen og dens ulike manifestasjoner og forløp. Det foregår mye forskning på området og mye er fortsatt ikke avklart. Man kan ikke utelukke at det i fremtiden vil fremkomme ny viten som kan endre synet både på diagnostikk og behandling av sykdommen.

Det eksisterer i dag også noe ulike terapianbefalinger til helsepersonell. Dette kan oppfattes som uheldig da det i noen tilfeller kan føre til misforståelser. Dette er forhold som det bør etableres større konsensus om i forlengelse av denne rapporten.

Den pasientgruppen som i dag mener de er mangelfullt behandlet har uttrykt at de til tider har følt seg neglisjert av det etablerte helsevesen. Det anbefales at det etableres en egen arbeidsgruppe der dette aspektet gjennomgås.

Det er tilslutning til rapporten fra alle medlemmene i arbeidsgruppen. To representanter gir betinget støtte (se vedlegg kap. 11).

Oslo, nov - 2009

Sverre O. Harbo

Leder av arbeidsgruppen

Innhold

1	Sammendrag	4
2	Bakgrunn	5
2.1	Innledning	5
2.2	Arbeidsprosessen	6
2.3	Mandat 7	
2.4	Tolking og avgrensing av mandatet	8
3	Epidemiologi	10
3.1	Sykdommen	10
3.2	Overvåking	11
3.3	Forekomst	11
4	Klinisk diagnostikk og oppfølging	15
4.1	Kliniske karakteristika ved ulike manifestasjoner av Lyme borreliose	15
4.2	Referanser	18
5	Laboratoriediagnostikk	21
5.1	Innledning	21
5.2	Tilgjengelige tester i Norge	22
5.3	ELISA tester og antigen	24
5.4	Diagnostiske tester	27
5.5	Tolkning av negative prøvesvar	32
5.6	Vurdering og oppfølging når Borrelia antistoff ikke påvises	34
5.7	Andre tester i bruk i utlandet	35
5.8	Søkestrategi for cellulær-immunologisk diagnostikk	39
5.9	Immunkompleks ved Lyme borreliose.	40
6	Praktisk diagnostikk	43
6.1	Regionslaboratorier og referanselaboratorier	43
6.2	Kliniske opplysninger som bør følge rekvisisjonen	43
6.3	Flytskjema om diagnostikk og behandling	44
7	Henvvisning til spesialisthelsetjenesten	46
8	Behandling	48
8.1	Behandlingspraksis i de nordiske land	48
8.2	Terapipraksis i Norge og de Nordiske land med anbefalinger (alternativ 1)	50
8.3	Alternative forslag til terapianbefalinger (alternativ 2)	53
8.4	Kommentar til danske og tyske retningslinjer (3,4,5):	54

8.5	Valg av preparat i primærbehandlingen av EM	57
9	"Kronisk borreliose"	60
9.1	Problemkompleks	60
9.2	Behandling av "kronisk borreliose" i andre land	61
9.3	Anbefalinger	63
10	Prosess og metode	65
10.1	Søk etter retningslinjer om borreliose	65
10.2	Gradering av kunnskap etter vitenskapelig grunnlag	71
11	Vedlegg	72

1 Sammen drag

Denne rapporten er fremkommet etter stor arbeidsinnsats i to ulike arbeidsgrupper der man har satt sammen det man i dag har av kunnskap vedrørende Lyme borreliose i forhold til det mandat som ble gitt til arbeidsgruppene.

Gruppene har i løpet av arbeidet hatt kontakt med hverandre og rapporten avspeiler den samlede innsats som gruppene har produsert.

Rapporten beskriver de tester og diagnostiske overveielser som i dag er grunnlag for diagnostikk og behandling av sykdommen. Den kunnskapen som finnes på området er forsøkt systematisert og strukturert slik at det kan benyttes ved evt. utarbeidelse av en veileder eller retningslinje, dersom Helsedirektoratet på et senere tidspunkt velger å utgi dette.

Det er ikke konsensus i gruppen når det gjelder hva bør anbefales som primærbehandling for pasienter med ukomplisert erythema migrans. Man har derfor i rapporten valgt å presentere de ulike syn. Det anbefales dog at det som en oppfølging av denne rapporten utføres et arbeid der dette aspektet adresseres særskilt.

Arbeidsgruppens to representanter fra pasientorganisasjonene har i prosessen bidratt med viktige og gode innspill som på mange måter har utfordret det etablerte fagmiljøet. Dette er positivt ved at man får frem diskusjoner og viktige problemstillinger. Det er spesielle utfordringer til at det er mange pasienter som hevder at de er syke fordi de enten har en pågående borrelia-infeksjon eller at den behandling de har fått ikke har vært adekvat. En fullstendig gjennomgang av denne problematikken var ikke del av gruppens mandat og det anbefales derfor at dette adresseres særskilt i en ny arbeidsgruppe slik det er utdypet i kapittel 9.

Arbeidsgruppen påpeker i den foreliggende rapporten en del utfordringer knyttet både til diagnostikk og behandling. Arbeidsgruppen har gitt anbefalinger i teksten og som egne avsnitt der det er relevant.

Samtlige medlemmer i arbeidsgruppene stiller seg bak rapporten. Representantene Markhus og Longva gir betinget støtte med de forbehold som fremkommer i vedlegg (kap.11).

2 Bakgrunn

2.1 Innledning

Helsedirektoratet fikk i 2007 spørsmål fra Stortinget om å gi en situasjonsbeskrivelse og vurdering av diagnostikk, behandling og forskning på Borrelia i Norge også sammenliknet med praksis i andre land. Helsedirektoratet innhentet informasjon fra fagmiljøene i Norge og besvarte henvendelsen fra Stortinget. Situasjonen ble beskrevet som tilfredsstillende.

I 2008 kom det forslag fra Lederforum i medisinsk mikrobiologi om etablering av et mikrobiologisk referanselaboratorium i Borrelia-diagnostikk og at dette skulle legges til Enhet for medisinsk mikrobiologi ved Sørlandet sykehus HF. Helsedirektoratet vurderte søknaden og anbefalte dette til Helse- og omsorgsdepartementet (HOD). Departementet opprettholdt direktoratets anbefaling slik at Sørlandet sykehus fikk dette ansvaret.

I mai 2009 fikk Helsedirektoratet spørsmål fra Stortinget om norsk helsetjeneste benytter de analysemetodene som gjør at flest mulig kan diagnostiseres. For å svare på henvendelsen innhentet Helsedirektoratet informasjon fra referanselaboratoriet samt fra andre aktører innen diagnostikk av Borrelia i Norge. Tilbakemeldingen var at Norge benytter de samme metodene som ellers i Europa.

Samme måned fikk Helsedirektoratet oversendt fra HOD en henvendelse som departementet hadde mottatt fra en pasient som var kritisk til diagnostikken av Lyme borreliose i Norge.

I juni 2009 deltok Helsedirektoratet på et møte ved Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) med representanter fra det mikrobiologiske miljøet. Bakgrunnen for dette møtet var medieoppslag om pasienthistorier som kunne tyde på at diagnostikken og behandlingen av Borrelia i Norge ikke var tilfredsstillende. Tema på møtet var også etablering av en arbeidsgruppe som skulle vurdere diagnostikk av Lyme borreliose.

Helsedirektoratet hadde på dette tidspunktet besluttet å se nærmere på diagnostikk og behandling av Lyme borreliose i Norge fordi det ikke syntes å være tilstrekkelig klarhet på dette området. Det ble derfor etablert to arbeidsgrupper, en ledet av Helsedirektoratet og en gruppe ledet av FHI der hovedfokus var diagnostikk. Helsedirektoratets arbeidsgruppe skulle samarbeide med arbeidsgruppen ved FHI slik at arbeidet fra FHI skulle inngå i rapporten fra Helsedirektoratet. På bakgrunn av det mediefokuset som var rundt sykdommen og den uro og usikkerhet som det kunne skape, valgte Helsedirektoratet å etablere arbeidsgruppen som en hurtigarbeidende gruppe. Det ble utarbeidet et detaljert mandat der hensikten var å kartlegge dagens situasjon og få frem de områder der det hersket enighet i fagmiljøene og der det i dag ikke er konsensus om praksis.

2.2 Arbeidsprosessen

Helsedirektoratet etablerte en bredt sammensatt arbeidsgruppe med representasjon fra RHF-ene og med bred faglig forankring. Fra helsedirektoratet ble det oppnevnt medlemmer av gruppen fra relevante avdelinger. Brukerperspektivet var ivarettatt med representanter to pasientorganisasjoner.

Arbeidsgruppe Helsedirektoratet:

Sverre Harbo	Helsedirektoratet (leder)
Hans Blystad	Folkehelseinstituttet
Stein Nilsen	Den norske legeforening
Ottar Longva	Norsk Forening for Lyme-Boreliose
Eivind Markhus	Norsk forening for borreliose og andre flåttbårne sykdommer
Harald Reiso	Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP)
Knut Eirik Eliassen	Universitetet i Oslo
Sølvi Noraas	Det nasjonale referanselaboratoriet for borrelia
Håkon Sjursen	Helse-Vest (infeksjonsmedisin)
Lisbeth Rustad	Helse-Vest (hudsykdommer)
Carina Skorpen	Helse-Midt (revmatologi)
Per Bjark	Helse-SørØst (infeksjonsmedisin)
Unn Ljøstad	Helse-SørØst (nevrologi)
Leif Nordbotten	Helsedirektoratet
Jan Magne Linnsund	Helsedirektoratet
Jorunn Austad	Helsedirektoratet
Borghild Svorken	Helsedirektoratet

Samtidig ble en arbeidsgruppe nedsatt i Folkehelseinstituttet. Denne gruppen skulle fokusere på tester og diagnostiske metoder slik at FHIs rapport vil inngå i denne rapporten. Arbeidet i gruppene ble samordnet ved gjensidig deltagelse.

Arbeidsgruppe Folkehelseinstituttet

Sølvi Noraas	Sørlandet sykehus (leder)
Tone Skarpaas	Sørlandet sykehus
Andreas Emmert	Sykehuset i Vestfold
Øystein Brorson	Sykehuset i Vestfold
Jan Egil Afset	St Olavs hospital
Astrid Wester	Oslo universitetssykehus, Ullevål
Bjørn Erik Kristiansen	Unilab Telelab
Reidar Hjetland	Helse Førde
Dag Hvidsten	Universitetssykehuset i Nord-Norge
Per Sandven	Folkehelseinstituttet
Audun Aase	Folkehelseinstituttet
Ingeborg S. Aaberge	Folkehelseinstituttet
Jan Magne Linnsund	Helsedirektoratet
Elling Ulvestad	Haukeland Universitetssykehus
Yngvar Tveten	Sykehuset Telemark
Olav Natås	Stavanger Universitetssykehus

Arbeidet

Hver av gruppene har hatt ett heldagsmøte henholdsvis 7. september (HDir) og 8. september (FHI). På møtene ble mandatet gjennomgått og diskutert. Det ble delt ut arbeidsoppgaver. Underveis i arbeidet har det blitt reist nye problemstillinger som har ført til ytterligere innspill. Alle mottatte innspill er forsøkt tatt med så langt det har vært mulig innenfor den rammen som var gitt og den arbeidsform som ble valgt.

De innspillene som har kommet inn er bearbeidet av Helsedirektoratet. Man har forsøkt å fremstille de ulike syn på en balansert måte. Der det er levert samlede uttalelser er innspillene tatt med i sin helhet.

Det har vært utveksling av e-mail mellom deltagerne i arbeidsgruppen underveis. Arbeidsgruppen har fått tilsendt utkastet til rapporten til kommentar før endelig bearbeidelse av rapporten. .

2.3 Mandat

I utarbeidelse av mandatet ble det lagt vekt på de innspillene som fremkom på møtet holdt på Folkehelseinstitutt (FHI) i juni 2009. Helsedirektoratet ved divisjon spesialisthelsetjenester utarbeidet på denne bakgrunn et mandat.

Fullstendig mandat:

Helse- og omsorgsdepartementet har gitt Helsedirektoratet i oppdrag å vurdere hvordan diagnostikk og behandling av borreliose skal gjennomføres i Norge. Bakgrunnen er diskusjon i fagmiljøene som viser at det er behov for å gi klare faglige anbefalinger. Mandatet for arbeidsgruppen omfatter:

1. Om når det skal vurderes borreliose

- gi en anbefaling om når legene skal tenke borreliose og gi en anbefaling om hvilken oppfølging pasienten bør få i utredningen

2. Om diagnostikken

- vurdere de testene som er tilgjengelig i Norge for påvisning av borreliose samt gi en anbefaling om hvilken test som skal brukes også mht valg av tester der hvor det er flere tester av liknende type på markedet
- vurdere hvilke prøver som bør tas av pasienten basert på ulike symptomer og mistanke om borreliose samt gi en anbefaling om hvilke tester som bør gjennomføres på prøvematerialet ved ulike problemstillinger
- gi en anbefaling om hvordan negative prøvesvar skal vurderes og følges opp, herunder om når det er nødvendig å ta nye prøver eller gjøre videre analyser
- vurdere og deretter gi anbefaling om når enkle (og trolig rimelige tester) bør benyttes og når det bør benyttes mer avanserte (og trolig kostbare tester)
- vurdere tester/teknologier for diagnostikk som er i bruk i utlandet og gi en anbefaling om dette er aktuelt for Norge å ta i bruk eller om prøver bør sendes til utlandet for analyse

- gi en kortfattet oppsummering av faglige anbefalinger på området i de øvrige skandinaviske land samt Tyskland
- utarbeide et flytdiagram eller annen hensiktsmessig visuell kortversjon av hvordan diagnostikk og behandling av borreliose bør gjennomføres
- vurdere og deretter gi anbefaling om diagnostikk av borreliose bør sentraliseres til regionlaboratorier i RHFene herunder gi anbefaling om når referanselaboratoriet bør motta negative prøver for utvidet testing
- vurdere og deretter gi anbefaling om hvilke kliniske opplysninger som bør følge de prøvene som tas av pasienten i den hensikt at laboratoriet best skal kunne vurdere hvilke tester som bør utføres

3. Om behandlingen som bør gis

- gi anbefalinger for hva som bør være rimelig indikasjon for behandling, også om det ikke er sikker serologisk diagnostikk
- gi anbefaling om hvilke antibiotikaregimer (medikamentvalg og varighet av behandling) pasienten bør tilbys på de ulike sykdomsstadiene, herunder alternativer ved allergi eller terapivikt

2.4 Tolking og avgrensing av mandatet

Arbeidsgruppen har tolket mandatet og den relativt stramme tidsfristen som ble satt for arbeidet slik at arbeidsgruppens hovedanliggende skulle være å sammenstille det som per i dag finnes av etablert kunnskap om *Borrelia*-sykdommen. Dette gjelder både de diagnostiske overveielserne som gjøres av helsepersonell i forhold til når man skal mistenke en *borrelia*-infeksjon, hvilke diagnostiske tester som bør gjennomføres og hvilket behandlingsregime som skal anbefales.

Da det har vært et sterkt fokus fra oppdragsgiver på at arbeidsgruppen skulle levere et produkt innen en forholdsvis kort tidsfrist, vil dermed rapporten måtte begrense seg til områder der det er stor grad av enighet og konsensus. Dersom det ble identifisert områder med stor uenighet, ville man innen den korte fristen som ble satt sannsynligvis ikke være i stand til å løse disse.

En ytterligere avgrensing er også at arbeidsgruppen i denne omgang valgte å avrense arbeide til å omfatte pasienter som man med overveiende sannsynlighet mener har en pågående *Borrelia*-infeksjon ut fra dagens faglige aksepterte faglige standard og anbefalinger. Pasienter som har symptomer og tegn som med mindre sannsynlighet kan tilskrives en aktiv borreliose-sykdom ut fra dagens kunnskap har ikke vært gjenstand for grundig og fullstendig gjennomgang i dette arbeidet. I oppstartmøtet den 7.okt 2009 ble mandatet gjennomgått og diskutert i lys av denne tolkningen og etter en grundig diskusjon var det enighet om at man i det videre arbeid ønsket å gå frem på denne måten.

Dette betyr imidlertid ikke at de anbefalinger og problemstillinger som drøftes i denne rapporten på et senere tidspunkt ikke kan bli gjenstand for revisjoner eller endringer eller egne utredninger. Dette vil blant annet være avhengig av hvilken ny kunnskap som kommer frem gjennom den forskning som pågår og hvilke utfordringer som identifiseres i arbeidet. Det har i løpet av arbeidet også blitt reist

flere problemstillinger både i forhold til sykdommens forløp, diagnostiske metoder og terapivalg som kan kreve et bredere og grundigere fokus enn det som det har vært mulig å konkludere med i denne rapporten.

Utfordringer som knytter seg til pasienter med langvarige sekveler etter borreliainfeksjon og pasienter som har plager og funksjonsnedsettelse der en mulig latent / pågående borrelia-infeksjon kan være en underliggende årsak er heller ikke løst fullstendig. Dette er ytterligere omtalt i kapittel 9. Arbeidet med en fullstendig kartlegging og ivaretagelse av dette aspektet er for omfattende til at dette har blitt håndtert tilfredsstillende i gruppen innenfor de gitte rammer.

3 Epidemiologi

3.1 Sykdommen

Lyme borreliose er et sykdomskompleks med ulike manifestasjoner, spesielt hudforandringer, leddplager og nevrologiske manifestasjoner. Sykdommen er en zoonose og forårsakes av en vektoroverført spiroket, *Borrelia burgdorferi*, oppkalt etter zoologen William Burgdorfer som i 1982 påviste at et sykdomsbilde preget av leddinfeksjoner (artritt), hos barn i byen Lyme i Connecticut i USA, var forårsaket av Borreliabakterier i skogflått. Sykdommen er senere omtalt som Lyme disease (USA) og Lyme borreliose (Europa).

Borrelia burgdorferi sensu lato forårsaker Lyme borreliose. *Borrelia burgdorferi sensu lato* brukes nå som en *samlebetegnelse* for minst 11 forskjellige typer av denne bakteriefamilien. I Europa er seks borrelia subtyper assosiert med sykdom hos mennesket, de tre vanligste subtyper er: *Borrelia afzelii* som er særlig assosiert med visse hudmanifestasjoner, *Borrelia garinii* som er assosiert med nevroborreliose og *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (enerådende i USA) som er assosiert med leddaffeksjon. Borreliose er konstatert i tempererte områder i Nord-Amerika, Europa og Asia, men ikke i Australia, største deler av Afrika, eller Latin-Amerika (ref 26 i Danske retningslinjer). I USA fins bare *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, i Europa alle 3 typene. Derfor er sykdomsbildet i USA dominert av leddbetennelser, mens Europa har dermatoborreliose (primært assosiert med *Borrelia afzelii*), nevroborreliose (hvor årsaken oftest er *Borrelia garinii*), samt leddbetennelser.

Borreliainfeksjon er den vanligste vektoroverførte sykdom i Europa. Vertsdyr er gnagere og fugler. Vektor i Norge er skogflått (*Ixodes ricinus*) og fuglefjellflått (*Ixodes uriae*). Skogflått finnes langs hele kysten sør for polarsirkelen, men med store lokale populasjonsvariasjoner. Den trives best i områder med blandingsskog og krattskog. Flåtten har tre utviklingsstadier: larve, nymfe og voksen og varierer i størrelse fra 1- over 10 mm, avhengig av stadium og hvor mye blod den har sugd. Særlig nymfene går på mennesker, og av disse kan opptil 30 % være infisert med spiroketen.

De endemiske områdene er først og fremst kystområder på begge sider av ytre Oslofjord, Telemark og Agderfylkene og i tillegg vestlandsfylkene Møre og Romsdal samt Sogn og Fjordane. Bestanden av skogflått har økt mange steder i landet, særlig på øyer. Dette har sammenheng med at husdyrhold har opphørt og vertsdyr som rådyr og elg får tilhold. Hjortedyr har særlig stor betydning for flåttenes formering siden voksne hunnflått bare fester seg på store pattedyr. Risikoen for smitteoverføring ved bitt av flått er liten selv i de mest utsatte områdene, og ikke alle som blir smittet får symptomer. Det er et mindretall av de som stikkes som utvikler erythema migrans. En stor del av befolkningen i endemiske områder har vært smittet med *Borrelia* og har antistoffer (10 – 20 %). Flåtten er i Norge aktiv fra april til november. Dyr som hunder og hester kan også bli smittet og få leddplager og bevegelsesforstyrrelser.

Sykdomsmanifestasjoner inndeles i tre kategorier;

- *tidlig lokal sykdom*: Lokalt karakteristisk utslett kalt erytema migrans (EM) opptrer 3-30 dager etter bitt evt. med slapphet, feber, hodepine og muskelsmerter.
- *tidlig systemisk sykdom*: Opptrer to uker til flere måneder etter bitt. Flere organer kan være involvert med muskel- og leddsmarter, evt. utslett, kardittsymptomer og/eller meningittsymptomer. Nakkestivhet er sjeldent. Ulike nevrer med sterke radikulære, vandrende smerter og pareser. Mest vanlig er facialisparese.
- *senmanifestasjoner*: Symptomer som har vedvart mer enn ett år. Hudforandringer kalt acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), artritt i store ledd og vedvarende neuroborreliose med ulike manifestasjoner som tretthet, depresjon, ataksi og pareser.

3.2 Overvåking

Insidens av Lyme borreliose i Norge overvåkes gjennom meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) som Folkehelseinstituttet har ansvar for. Lyme borreliose har vært nominativ meldingspliktig i MSIS siden 1991. Fram til 1995 ble alle tilfeller meldt, inkludert pasienter med tidlig lokal sykdom (erytema migrans (EM)). Fra 1995 ble meldingskriteriene endret ved at kun laboratoriebekreftede tilfeller av tidlig systemisk sykdom og senmanifestasjoner er meldingspliktig. Grunnen til at tilfeller av tidlig lokal sykdom erytema migrans ikke er meldingspliktig er at det kliniske bildet sjelden kan bekreftes ved laboratorieprøver. (I Sverige er imidlertid erythema migrans meldepliktig).

Meldingskriterier per 2009 er et klinisk tilfelle (ikke kun erytema migrans) forenlig med laboratoriepåvisning av *Borrelia burgdorferi*:

- ved isolering eller nukleinsyrepåvisning eller
- antistoff (IgM i serum eller spinalvæske eller IgG antistoff i spinalvæsken dokumentert produsert intratekalt eller i høy mengde i serum)

De norske meldingskriteriene er harmonisert med de kriteriene som benyttes i andre europeiske land etter forslag fra det europeiske smittevernssenteret (ECDC).

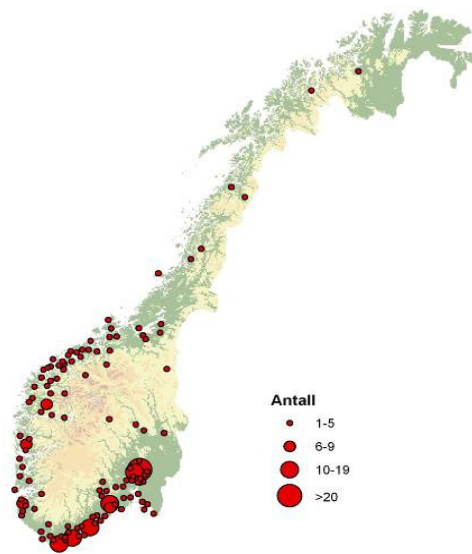
3.3 Forekomst

I 2008 ble det til MSIS meldt 345 tilfeller av Lyme borreliose mot 328 i 2007. (1) Antall meldte tilfeller er det høyeste siden meldingsplikten ble endret i 1995 (fig 2). Områdene langs kysten fra Vestfold til Agder-fylkene har høyest forekomst (tab 1 og fig 1). Også i Møre og Romsdal er antall tilfeller høyt. Deler av økningen de siste årene kan antakelig forklares med økt oppmerksomhet rundt flåttoverførbare sykdommer og mer prøvetaking (2). En annen årsak kan være økt forekomst av flått i landet vårt og at den synes å ha fått større utbredelse. Også andre europeiske land har rapportert en økning av meldte tilfeller de siste årene (3,4). I 2008 ble det, som tidligere år, meldt flest tilfeller blant barn og middelaldrende. 57 % av tilfellene var menn. Vanligste manifestasjoner i 2008 var nevrologisk sykdom med 188 tilfeller, og leddbetennelse (artritt) 29 tilfeller. Totalt ble 202 pasienter sykehusinnlagt i 2008

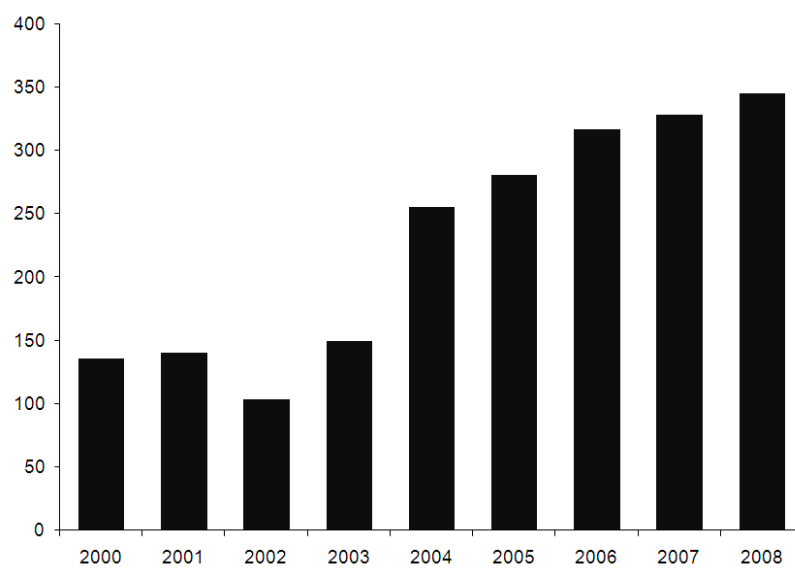
med diagnosen Lyme Borreliose.

Tabell 1. *Lyme borreliose meldt MSIS 2004-2008 etter bostedsfylke ved diagnosetidspunkt. Kilde: Folkehelseinstituttet*

Fylke	2004	2005	2006	2007	2008
Østfold	11	13	18	14	13
Akershus	11	8	13	11	26
Oslo	12	8	11	7	45
Hedmark	2	3	1	2	3
Oppland	2	4		3	3
Buskerud	3	8	6	11	6
Vestfold	29	24	14	19	10
Telemark	25	32	71	28	30
Aust-Agder	34	27	17	32	26
Vest-Agder	49	61	47	62	59
Rogaland	33	29	39	44	25
Hordaland	6	23	21	11	14
Sogn og Fjord.	10	15	25	28	20
Møre og Roms.	20	15	21	36	42
Sør-Trøndelag	3	4	7	9	12
Nord-Trøndelag	2	3	3	5	4
Nordland	1	3	1	4	7
Troms	2		1	2	1
Finnmark					1
Total	255	280	316	328	345



Figur 1. Tilfeller av Lyme borreliose meldt MSIS 2008 etter bosted. Kilde: Folkehelseinstituttet



Figur 2. Tilfeller av Lyme borreliose meldt til MSIS 2000-2008 per diagnoseår. Kilde: Folkehelseinstituttet

Referanser 3.3

- 1) Vold L, Ottesen P, Aaberge IS, Nygård K. Lyme borreliose i Norge 2008. MSIS-rapport 2009; 37: 13
- 2) Nygard K, Brantsaeter AB, Mehl R. Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995 – 2004. *Euro Surveill.* 2005;10(10):pii=568. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=568>
- 3) Smith R, Takkinen J, Editorial team. Lyme borreliosis: Europe-wide coordinated surveillance and action needed?. *Euro Surveill.* 2006;11(25):pii=2977. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2977>
- 4) Hofhuis A, van der Giessen JW, Borgsteede F, Wieringa PR, Notermans DW, van Pelt W. Lyme borreliosis in the Netherlands: strong increase in GP consultations and hospital admissions in past 10 years. *Euro Surveill.* 2006;11(25):pii=2978. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2978>

4 Klinisk diagnostikk og oppfølging

4.1 Kliniske karakteristika ved ulike manifestasjoner av Lyme borreliose

Erythema migrans (EM)

EM er en tidlig og lokalisert infeksjon utgått fra flåttens bittsted (ref 40-43 i Danske retningslinjer (1)). Etter en inkubasjonstid på få dager til uker oppstår det et velavgrenset, makulært eller annulært erytem, som brer seg langsomt fra bittstedet over uker til måneder, og det oppstår vanligvis en sentral oppklaring. Utbredelsen kan være fra få cm til 1 meter i diameter. Som regel er erythemet over 5 cm i diameter. Intensiteten er varierende. Erytemet kan være høyrødt eller ganske svakt. Erytemet er hos ca. 50 % smertefult og dysestetisk, og kan hos enkelte (ca 10-15 %) ledsages av influensalignende allmennsymptomer. Selve flåttbittet etterlater ofte en lokal blårød misfarget papel på noen millimeters størrelse. Et EM bør være over 5 cm i diameter, eller voksende over noen dager, før den kliniske diagnosen er sikker.

Erythem som oppstår noen få timer etter et flåttbitt regnes som hypersensitivitetsreaksjon og karakteriseres ikke som EM.

Erytemet kan arte seg som et annulært utslett som nevnt over (i 45 % av tilfellene), men og som ikke-annulært (46 %) eller atypisk utslett (9 %) (2).

EM kan finnes over hele kroppen, men ses hos voksne oftest i områder med tynn hud som armhule, lyske og knehase. Hos barn er hodet (ref. 27 i (1)) ofte affisert.

Differensialdiagnoser inkluderer blant annet lokal reaksjon på insektbitt, urtikaria, kontaktdermatitt, cellulitt, follikulitt, erysipelas, legemiddelutslett og granuloma annulare. Diagnosen er klinisk. Det er som regel negative serologiske resultater fra pasienter i tidlig fase, men positive funn bekrefter heller ikke diagnosen på grunn av stor bakgrunns-seropositivitet i høyendemiske områder av befolkningen.

Det er beskrevet en disseminert form av EM - *multippel EM* - hvor det utover det opprinnelige bittstedet ses flere EM lesjoner andre steder på kroppen. Dette skal alltid betraktes som disseminert sykdom og behandles deretter

Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

ACA er den hyppigste form for kronisk borreliose (ref. 40,41,44,45 i Danske retningslinjer (1)). I Danmark er forekomsten omtrent 50 nye tilfeller per år. Tilstanden finnes nesten utelukkende hos voksne. ACA kan utvikles etter et EM med en latenstid på 6 måneder til flere år og ses hyppigst hos eldre kvinner. Sykdommen debuterer med et svakt utslett, som langsomt utvikles til blållilla misfarging og hevelse, hyppigst på ekstensorsidene av ekstremitetene som håndrygg, fotrygg, skinnlegg og albue. Lesjonene brer seg og kan være både unilaterale og bilaterale. Nevrologisk kan det ses en mild perifer aksonal polynevropati med nedsatt

sensibilitet, smerter og dysestesi. Det er ingen påvirkning av sentralnervesystemet. Etter en mangeårig inflammatorisk fase går infeksjonen over i en sen atrofisk fase.

Differensialdiagnoser avhenger av sykdommens stadium. Mest vanlig er kar-insuffiensi på underekstremitetene.

Borrelia lymphocytom

Borrelia lymphocytom eller Lymphadenosis benigna cutis (LABC) kjennetegnes ved en smertefri blålig tumorlignende hudinfiltrasjon. Inkubasjonstiden for LABC er uker til måneder etter flåttbittet. Insidensen i Norge er ukjent. LABC kan opptre som primærmanifestasjon eller oppstå like etter eller samtidig med EM. Hos barn er øret den hyppigste lokalisasjonen og hos voksne ofte på brystvorten. Hos barn med typisk lokalisasjon på øreflippen er histologi ikke nødvendig. Ved usikkerhet om diagnosen er histologisk undersøkelse nødvendig for å utelukke cutan lymfom eller annen malignitet.

Borrelia artritt (BA)

Dette er en vanskelig diagnose. Klinisk manifesterer *borrelia artritt* seg som en mono-eller asymmetrisk oligoartritt i store ledd, hyppigst i knær. Artritten kan være intermitterende eller persisterende. (ref 41 i (1)). Om tilstanden forblir ubehandlet, kan artritt vedvare i måneder og år. *Borrelia artritt* er den dominerende form for Lyme Borreliose i USA. I Europa er den langt sjeldnere. Det er i enkelte arbeider beskrevet som noe usikkert om *borrelia artritt* oppstår på reaktiv eller infektøs basis (1). *B. Burgdorferi* har likevel latt seg påvise i både leddvæske og i synovialisbiopsier (3), noe som taler for en infektøs basis. Det er sannsynlig at en genetisk disposisjon hos enkelte pasienter kan bidra til en immunologisk reaksjon i forløpet, med kronisk utvikling av artritt og behov for spesifikk giktbehandling etter at infeksjonen er sanert.

Ved anamnestisk flåttbitt en til flere måneder før leddsymptom, eller klinisk bilde som beskrevet hos pasient i høyendemisk område, bør BA mistenkes. Ved negativ serologi i serum, er annen etiologi mer sannsynlig. Hvis det likevel foreligger sterk mistanke om *borrelia artritt*, kan det være aktuelt å sende leddvæske til *borrelia*-PCR.

Borrelia karditt

Borrelia karditt opptrer som oftest 2-4 uker etter en primærinfeksjon (referanse 49 i (1)). Diagnosen er relativt sjelden (1, 2). Faktisk forekomst er trolig undervurdert. Karakteristisk er bradyarytmier med fluktuerende AV-blokk grad 1.-3. Klinisk ses kortpustethet/tungpust eller synkope. *Borrelia karditt* kan være akutt livstruende, og pasienter skal innlegges til monitorering og pacemakerberedskap. Det spontane forløpet er relativt kortvarig. Komplet AV-blokk varer få dager til en uke, men påvirkning av hjertet kan vare inntil 6 uker. (4,5)

Borreliose i øyne og indre øre.

Borreliose i forbindelse med inflammatorisk sykdom i øyne samt som årsak til unilateral døvhets og vestibular dysfunksjon er beskrevet kasuistisk. (ref 47,48 i (1)).

Det er ikke vist noen klar etiologisk sammenheng i de arbeidene.

Nevroborreliose (NB)

I Norge er det fra Vest-Agder rapportert en gjennomsnittlig årlig Innsidens av neuroborreliose hos voksne på ti per 100 000 for perioden 1994–99 (6).

1 Tidlig neuroborreliose (95 %) (7)

a. Kardinalsymptom ved NB (stadium 2) er symptomer fra det perifere nervesystem med radikulære smerter og/eller pareser (ref 11,41 i (1)). Smertene beskrives som herpes zoster-lignende av fluktuerende karakter med radierende preg (en smertefull meningoradikulitt også kalt Bannwarths syndrom) (8). Ikke alle har komplett Bannwarths syndrom og ulike kombinasjoner av perifere hjernenervepareser, rotsmerter i en ekstremitet eller på trunkus og meningitt bør få en til å tenke på neuroborreliose. Andre mer sjeldne manifestasjoner er pleksusnevritt og mononevritis multiplex. Det ses neurologiske utfall hos ca. 60-70 % av pasientene få dager til få uker etter smertedebut. Hyppigst er hjernenervepareser, særlig uni- og bilateral perifer facialisparese. Isolert parese av ekstremitetene ses hos ca. 20 %.

b. Noen få pasienter får symptomer fra sentralnervesystemet i form av myelitt eller encefalitt.

2 Kronisk neuroborreliose (KNB)

Kronisk neuroborreliose er sjelden, i Danmark forekommer det 1-2 tilfeller per år (ref 11 i (1)). Tilstanden defineres ut fra symptomvarighet på mer enn 6 måneder (5 %) (6).

Symptomer fra det perifere nervesystemet er mononevropati, radikulopati og polynevropati (9) I Europa er polynevropati bare sett i kombinasjon med acrodermatitt (10). Uten behandling vil KNB progrediere og føre til parenkymatøs CNS affeksjon.

Symptomer fra sentralnervesystemet er cerebral vaskulitt, progredierende encefalitt eller encefalomyelitt (9). Der er beskrevet åtte danske tilfeller med langsomt progredierende myelopati begynnende med ataksi, spastisk blærepause og heretter mild til moderat spastisk para- eller tetrapause. Seks pasienter hadde progredierende sensorineuralt hørselstap.

3 Neuroborreliose hos barn.

Vanligste manifestasjon er perifer facialisparese eller andre hjernenervepareser og lymfocytær meningitt (11), men symptomer fra sentralnervesystemet kan forekomme (meningeal irritasjon med hodepine og feber). Små barn kan ha uspesifikke symptomer.

Anbefaling:

1. Man skal mistenke neuroborreliose ved nyoppståtte neurologiske symptomer som beskrevet over uten annen åpenbar forklaring. Særlig mistenksom skal man være hvis symptomene oppstår etter kjent flåttbitt eller i høysesongen for borreliose som er i perioden juni-oktober i Norge (12).

2. Ved mistanke om nevroborreliose bør pasienten henvises til nevrolog og tilses i løpet av få dager.

4.2 Referanser

- 1) Dessau Ram B, Bangsberg Jette M, Ejlersen Tove, Hansen Klaus, Lebech Anne- Mette, Østergaard Christian. Lyme Borreliose. Klinik, diagnostik og behandling. Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi, Dansk Selskab for Infektions medicin og Dansk Neurologisk Selskab, April 2006.
- 2) Bennet Louise, Fraenkel Carl-Johan, Garpmo Ulf, Halling Anders, Ingman Mikael, Ornstein Katharina, Stjernberg Louise, Berglund Johan. Clinical appearance of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* - effect of the patient's sex. Wiener Klinische Wochenschrift 2006; 118: 531-7.
- 3) Per Bjark. Pers. meddelelse, 11.2009.
- 4) Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2003; 362: 1639-1647
- 5) Lelovas P et.al. Cardiac implications of Lyme disease, diagnosis and therapeutic approach. Int J Cardiol 2008; 129: 15-21.
- 6) Ljøstad U, Mygland Å, Skarpaas T. Nevroborreliose i Vest-Agder. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 610-3.
- 7) Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. J.Neurol. 1998;245:262-72.
- 8) Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. Brain 1992;115 (Pt 2):399-423.
- 9) Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. Int.J.Med.Microbiol. 2006;296 Suppl 40:11-6. Epub;2006 Mar 9.:11-6.
- 10) Mygland A, Skarpaas T, Ljøstad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. Eur.J.Neurol. 2006;13:1213-5.
- 11) 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;27:1089-94.
- 12) Nygard K, Brantsaeter AB, Mehl R. Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995 - 2004. Euro.Surveill. 2005;10:235-8.

Unn Ljøstads litteraturliste for Lyme-borreliose

Man har valgt å legge ved hele referanse-listen fra Unn Ljøstad. En del av referansen i listen er gjentatt i andre avsnitt.

1. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. J.Neurol. 1998;245:262-72.
2. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in

- Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115 (Pt 2):399-423.
3. Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int.J.Med.Microbiol.* 2006;296 Suppl 40:11-6. Epub;2006 Mar 9.:11-6.
 4. Mygland A, Skarpaas T, Ljostad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur.J.Neurol.* 2006;13:1213-5.
 5. 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;27:1089-94.
 6. Nygard K, Brantsaeter AB, Mehl R. Disseminated and chronic Lyme borreliosis in Norway, 1995 - 2004. *Euro.Surveill.* 2005;10:235-8.
 7. Strle F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin.Infect.Dis.* 2006;43:704-10.
 8. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de SJ, de Martino SJ, Remy V, Blaison G, Hansmann Y, Christmann D, Tranchant C. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology.* 2007;69:953-8.
 9. Skarpaas T, Ljostad U, Soby M, Mygland A. Sensitivity and specificity of a commercial C6 peptide enzyme immuno assay in diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2007;26:675-7.
 10. Panelius J, Lahdenne P, Saxen H, Carlsson SA, Heikkila T, Peltomaa M, Lauhio A, Seppala I. Diagnosis of Lyme neuroborreliosis with antibodies to recombinant proteins DbpA, BBK32, and OspC, and VlsE IR6 peptide. *J.Neurol.* 2003;250:1318-27.
 11. Skarpaas T, Ljostad U, Soby M, Mygland A. Sensitivity and specificity of a commercial C6 peptide enzyme immuno assay in diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2007;26:675-7.
 12. Johnson BJ, Robbins KE, Bailey RE, Cao BL, Sviat SL, Craven RB, Mayer LW, Dennis DT. Serodiagnosis of Lyme disease: accuracy of a two-step approach using a flagella-based ELISA and immunoblotting. *J.Infect.Dis.* 1996;174:346-53.
 13. Ljostad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur.J.Neurol.* 2007;14:873-6.
 14. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de SJ, de Martino SJ, Remy V, Blaison G, Hansmann Y, Christmann D, Tranchant C. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology.* 2007;69:953-8.
 15. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol.Med.Microbiol.* 2007;49:13-21.
 16. Hammers-Berggren S, Hansen K, Lebech AM, Karlsson M. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study. *Neurology* 1993;43:169-75.
 17. Ljostad U, Mygland A. CSF B - Lymphocyte Chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme Neuroborreliosis. *J.Neurol.* 2007.
 18. Halperin JJ, Logigian EL, Finkel MF, Pearl RA. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). *Quality Standards*

Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996;46:619-27.

19. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm.Rep.* 1997;46:1-55.
20. Smith M, Gray J, Granstrom, M., Crawford R, and Gettinby G. *European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB)*. Stanek, G. and Gray, J. © EUCALB 1997-2007. *European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis* . 2008.
Ref Type: Electronic Citation
21. Ljostad U, Henriksen T-H. Management of neuroborreliosis in European adult patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 2008;117:22-8.
22. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J.Neurol.* 1989;236:464-9.
23. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis- randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet.* 1988;1:1191-4.
24. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J.Infect.Dis.* 1991;163:311-8.
25. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, Mygland A. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008;20:06
26. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, Nyman D, Granlund H, Carlsson SA, Seppala I, Valtonen V, Viljanen M. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2007;26:571-81.
27. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, Franklin M, Hilton E, Bryant GL, Agger WA, Maladorno D. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien.Klin.Wochenschr.* 2005;117:393-7.

5 Laboratoriediagnostikk

5.1 Innledning

"Gullstandard" i betydningen 100 % prediktiv verdi ved diagnostikk av Lyme borreliose (LB) er påvisning av spiroketen *Borrelia burgdorferi*. Situasjonen i dag er den at verken sykdomsbilde eller laboratoriefunn har høy nok sensitivitet og spesifisitet til at den prediktive verdien vil være tilnærmet 100 % (dette er ikke unikt for borrelia). Særlig er dette tilfelle ved nevroborreliose fordi metodene for påvisning av bakterien ikke har optimal sensitivitet.

Påvisning av spesifikt antistoff mot *Borrelia burgdorferi* er førstevalget av metoder som benyttes i diagnostikken i dag. Antistoff er et resultat av den kompliserte immunrespons som induseres hos mennesket i møtet med spiroketen. Påvist antistoff gi holdepunkter for aktuell infeksjon, men kan også representere antistoff fra tidligere gjennomgått infeksjon eller tidligere møte med mikroben uten at sykdom har oppstått. Dette er spesielt et problem i endemiske områder. *Borrelia* antistoff påvises hos for eksempel hos 20 % av blodgivere i Agder fylkene. Overdiagnostisering av LB kan være et problem i endemisk område som et resultat av faktorer nevnt ovenfor. Det er stort behov for informasjon til helsepersonell om diagnostikk, tolkningen av serologiske prøver, samt behandling av flåttbårne sykdommer. I endemiske områder har helsepersonell erfaring med diagnostikk og behandling av Lyme borreliose. I dag er det slik at alt helsepersonell bør ha god kunnskap innen dette feltet.

De testene som er tilgjengelige per i dag sier lite om sykdomsaktivitet. I noen tilfeller vil to prøver tatt med noen ukers mellomrom kunne si noe om antistoffutvikling og dermed noe om sykdomsaktivitet. Etter behandling har serologi ingen verdi i forhold til vurdering av behandlingsrespons. Det er derfor viktig at en fortsetter letingen etter en god aktivitetsmarkør. CxCL13 er en markør som har vist seg å kunne være aktuell i spinalvæske ved nevroborreliose. Testen må testes ut ytterligere før den kan tas i rutinemessig bruk. En annen mulig diagnostisk markør / prognostisk markør er påvisning av immunkomplekser. Ved Sentralsykehuset i Vestfold har de i lang tid utført dette på enkeltpasienter, men testen ikke vært inkludert i kontrollerte studier. Se ytterligere om dette i kapittel 5.9.

Indikasjon for borrelia antistoff undersøkelse.

Tolkning av antistoffundersøkelser kan være vanskelig, spesielt ved diffuse sykdomsbilder. Det er derfor viktig å sende prøver fra pasienter til antistoffundersøkelse kun dersom det er sannsynlig at pasienten har infeksjon med borrelia.

Ikke indikasjon for borrelia antistoffundersøkelse i disse tilfeller:

Situasjoner hvor antistoffundersøkelse vil gi lite eller ingen informasjon og heller vil føre til usikkerhet og feiltolkning:

A. Flåttbitt uten EM. Begrunnelse: 95 % av personer som er bitt av flått som inneholder *Borrelia* vil ikke få noen symptomer. Påvist antistoff vil representere tidligere møte med mikroben.

B. Pasienten vil vite sin borrelia status. Begrunnelse: Påvist antistoff vil representere tidligere møte med mikroben og antistoff beskytter ikke mot ny infeksjon.

C. Hos pasienter med uspesifikke symptomer. Diffuse symptomer som med overveiende sannsynlighet ikke representerer Lyme borreliose.

D. Kontroll av behandlet LB. Med metoder benyttet i dag, kan antistoff påvises i mange år etter infeksjon både i serum og spinalvæske, også etter adekvat terapi. Antistoffnivået faller langsomt.

5.2 Tilgjengelige tester i Norge

Tabell 2 viser hvilke tester som er i bruk og hvilke antigener de er basert på. Det er enighet om at de antigener som inngår i testene må gi mulighet for påvisning av alle aktuelle serotyper av borrelia, i Europa vil det i all hovedsak si *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* og *B. garinii*. Ingen test har så langt vist seg overlegen i diagnostikken, men ved valg bør en vektlegge VlsE/C6, p100, p18 og Osp C.

I Norge er i bruk 7 ulike ELISA-tester i primærdiagnostikken og 1-2 ulike blot. I tillegg benyttes PCR test. Se nærmere i kaittel 6.1 for omtale av hvordan testene som tilbys i dag kan organiseres i Norge.

Tabell 2. Oversikt over tester i bruk i Norge

Test	Bakteriestammer	Type antigen	IgM	IgG
Recomwell, Mikrogen	<i>B. burgdorferi sensu stricto</i> , <i>B. garinii</i> , <i>B. afzelii</i>	Recombinante Ag	OspC, p41/I, VlsE	P100, OspC, VlsE, p18
IDEIA Borrelia IgM, Oxoid	<i>B. afzelii</i> stamme DK1	Renset nativt antigen	p41	-
IDEIA Borrelia IgG, Oxoid	<i>B. afzelii</i> stamme DK1	Renset nativt antigen	-	p41
IDEIA Lyme Neuroborreliosis	<i>B. afzelii</i> stamme DK1	Renset nativt antigen	p41	p41
Enzygnost Borreliosis IgM Dade Behring/Siemens	<i>B. afzelii</i> stamme PKo	Native antigener (detergent ekstrakt)	Native antigener (detergent ekstrakt)	-
Enzygnost Lyme link VlsE/IgG, Dade Behring/Siemens	<i>B. afzelii</i> stamme PKo + VlsE fra <i>B. burgdorferi s.s.</i> , <i>B. garinii</i> , <i>B. afzelii</i>	Kombinasjon av native antigener (detergent extract) og rekombinant antigen		Native antigener + VlsE fra alle 3

		VlsE		genospecies
LIAISON Borrelia IgM, Diasorin	B. afzelii stamme PKo	Rekombinant OspC	OspC, VlsE	-
LIAISON Borrelia IgG	Rekombinant VlsE antigen fra B. garinii stamme PBi	-	VlsE	
Serion ELISA classic Borrelia burgdorferi IgG/IgM, Serion Immundiagnostica	B. garinii (Europeisk stamme) og PKo	Nativt Ag og rekombinant VlsE fra B. Garinii PBi kryssabsorbert med T. pallidum	OspC, VlsE, p100 Ikke tilsatt disse antigener rekombinant. Dette er in vivo antigener og uttrykkes ikke eller svært lite i kultur	
Immunetics C6 Lyme ELISA, Immunetics Inc	-	Syntetisk peptid	Total Ig: internt fragment av VlsE IR6	
Premier	B. sensu stricto B-31 amerikansk stamme	Sonikat absorberes med T phagedenis	Total IgG/IgM	
Western blot / line blot			IgM	IgG
RecomBlot Borrelia		Rekombinante antigener separert ved gelelektroforese	p100 (B.afzelii) VlsE rekombinant p41 (B.b ss) p39 (B.afzelii) OspA (B.afzelii) OspC (B.garinii 1 og 2, B.b. ss, B.afzelii) p41/intern (B.garinii) p41/intern (B.afzelii) p18 (B.afzelii)	
RecomLine Borrelia		Rekombinante antigener in line blot	p100 (B.afzelii) VlsE (ulike Borrelia-genospecies) P58 (B. garinii) p41 (B.b ss) p39 (B.afzelii) OspA (B.afzelii) OspC (B.b. ss, B.garinii 1, B. afzelii og B. spielmanii) p18 (B.burgdorferi ss, B. afzelii, B. garinii (different strains) and B. spielmanii)	
Anti-Borrelia Euroline-RN-AT			VlsE(Bb) P41, p39(Ba) OspC(Ba,Bg, Bb)	VlsE (Bg, Ba, Bb) Lipid(Ba, Bb) P83 (Ba) P41 og p39

				(Bg) OspC(bg) P58,p21,p20, p19,p18(re- kombinante)
PCR	I Norge brukes in house-metodikk. Pr i dag foregår dette bare ved to laboratorier. Ved referanselaboratoriet i Kristiansand brukes en 16srRNA og en OspA PCR. Når det gjelder PCR er det viktig å optimalisere prøvetaking,oppbevaring og forbehandling av prøve. PCR som kan gi typing bør foretrekkes. Det er utviklet en lovende PCR til dette formål ved Pasteurinstituttet som baserer seg på realtime og smeltepunkt (ref).			

B.b.ss= B. burgdorferi sensu stricto

Anbefaling:

Alle bør ha to tester tilgjengelig, enten i eget laboratorium eller ved avtale med samarbeidende laboratorium.

5.3 ELISA tester og antigen

De senere årene har virulente *Borrelia burgdorferi* stammer blitt stadig mer utbredt både i Europa og USA (1). Hvis disse *Borrelia burgdorferi* infeksjonene ikke behandles i tidlig fase kan de i sjeldne tilfeller utvikle seg til en kronisk multisystem-infeksjon, som kan være vanskelig og behandle (2). Objektive følgetilstander etter Lyme Borreliose er sjelden, man i noen tilfeller kan det forekomme resttilstander etter alvorlige nevrologiske symptomer (pareser, hørselsnedsettelse, ataksi, inkontinens, nedsatt kognitiv funksjon).

Erytema migrans er en klinisk diagnose og behandling skal gis uten at antistoffundersøkelse er indikert. Det er imidlertid opptil 50 % av de infiserte som ikke utvikler det typiske utslett (2).

Borrelia burgdorferi er en unik bakterie som har utviklet og adaptert en stor mengde egenskaper for å unngå vertens immunapparat (3). En av årsakene til at bakterien overlever i verten, er antigen variasjon samt opp- og nedregulering av gener (3). Bakterien uttrykker andre antigen variasjon *in vivo* enn *in vitro* (4-6) og det er stor heterogenitet mellom de ulike genospecies og genotyper (7). Det er derfor av stor viktighet at det brukes et bakterielysat med en genospecies og genotype som har stor kryssreaktivitet med andre genospecies og genotyper. *Borrelia afzelii* PKo ser ut til å ha denne egenskap (7). For å oppnå enda bedre sensitivitet er det viktig å tilsette rekombinante *in vivo* antigen; (p-100, VlsE, p-39, OspC og p-18 (Dekorin bindende antigenA)) (4-8).

Antigen som er viktig i testsystemet er: p-100, VlsE, p-58, p-39, p-35, OspA, C, og p-18. Disse antigen bør i tillegg være fra de 4 vanligste genospecies som gir infeksjon hos mennesker; *B.afzelii*, *B. garinii*, *B.sensu stricto* og den nylig erkjente *B. spielmanii* (9). Spesielt viktig for å detektere antistoff ved tidlig infeksjon, er at

antigen VlsE (C6) og OspC er tilstede i testene, og at de dekker alle genospecies (8,10).

De fleste Elisa tester inneholder det meget immunogene, men lite spesifikke p-41. Det vil derfor være mulighet for falske positive resultater, både for IgG og IgM. Det er derfor behov for en konfirmeringstest.

Immunetics C6 IgG/M Elisa har vist seg å ha en særdeles høy spesifisitet, men sensitiviteten er lavere enn en god Elisa med flere antigen (10).

En skal imidlertid være klar over at p-41 kan være det eneste antistoff som opptrer og dette kan vare i flere måneder (11). IgM kan også være den eneste immunklasse som opptrer av flere måneders varighet (12). Kontrollprøve er derfor indikert i noen tilfeller.

En positiv screening Elisa, men negativ i C6 IgG/M bør videre undersøkes videre i Line immunoblot med *in vivo* antigen fra alle 4 genospecies, da denne test har høyere sensitivitet enn Western blot (13), og høyere sensitivitet enn screening Elisa.

Line immunoblot har også den fordel at den kan skille mellom ny og gammel infeksjon og antyde hvilke genospecies som forårsaker infeksjonen, og om stammen(e) er virulent (7,14,15). Dette kan ha praktiske konsekvenser for behandlingen, da *B. afzelii* er atskillig mer resistent enn *B. garinii* og *sensu stricto* (16).

Antistoff mot de rekombinante *in vivo* antigen; Decorin bindende antigenA(DbpA), BBK32 (protein-35), og det syntetiske IR6 (C6) peptid av VlsE proteinet, har blitt detektert hos 75 – 88 % av nevroborreliosepasienter mot 52 % for Elisa med anti-flagell antigen (17). Et skifte av p-41 Elisa test for måling av intratekale antistoff synes derfor fornuftig.

Borrelia burgdorferi konverterer raskt til cysteformer når de blir eksponert for spinalvæske (18). Disse cyster uttrykker mange nye antigen som ikke er inkludert i Elisa eller immunoblot, bortsett fra VlsE og OspA, som er oppgradert hos cysteformer (19). Det er derfor viktig at disse antigen er til stede i de immunologiske tester som brukes, for å detektere antistoff i gamle infeksjoner som ellers kan være antistoff negative.

Cysteformer av *Borrelia* er biologisk lite aktive, men har vist seg å kunne konvertere til spiralformer når forholdene ligger til rette for det, både *in vitro* og *in vivo* (18,19,20), og det er nylig vist at cyster fra hjernevev hos nevroborreliosepasienter har evne til å infisere cellekulturer (21).

Om cysteformer er av betydning for reaktivering og resistens er fortsatt kontroversielt, men cysteformer er observert i *Borrelia*-infiserte vev og organer både før og etter behandling (22), og stadig flere medisinske miljøer internasjonalt tar hensyn til disse former ved behandling av vanskelige tilfeller (23,24).

Anbefaling

1. Det er av stor viktighet at en eller flere meget sensitive Elisa tester brukes som

screening for å avdekke eventuell smitte.

2. Ved suspekt diagnose men ved negativ screening Elisa bør det derfor også utføres Line immunoblot.
3. For å unngå utførelse av mange dyre og arbeidskrevende immunoblot, anbefales det derfor å teste alle Elisa screening positive med C6 Elisa. De som blir positive er da med stor sannsynlighet ekte positive. C6 Elisa bør imidlertid ut fra sensitiviteten ikke brukes som eneste screening analyse.

Referanser kapittel 5.3

1. Qui WG, Bruno JF, McCaig WD, Xu Y, Livey I, Schriber ME, Luft BJ. Wide. Distribution of a high-virulence *Borrelia burgdorferi* clone in Europe and North America. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1097-104.
2. Steere AC. Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:115-25.
3. Brorson Ø. Lyme borreliose den ny store sykdomsimitatoren. *Bioingeniøren.* 2007;6/7:6-12.
4. Miller JC, Stevenson B. *Borrelia burgdorferi* *erp* genes are expressed at different levels within tissues of chronically infected mammalian hosts. *Int. J. of Med. Microbiol.* 2006;296:185-94.
5. Xu Y, Bruno JF, Luft BJ. Profiling the humoral immune response to *Borrelia burgdorferi* infection with protein microarrays. *Microbial Pathogenesis*;45:403-7.
6. Du W, Ma X, Nyman D, Povlsen K, Akguen N, Schneider EM. Antigen biochips verify and extend the scope of antibody detection in Lyme borreliosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2007;59:355-63.
7. Hauser U, Krahl H, Peters H, Fingerle V, Wilske B. Impact of strain heterogeneity on Lyme disease serology in Europe: comparison of enzyme-linked immunosorbent assays using different species of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *J. Clin. Microbiol.* 1998;36:427-36.
8. Ivanova L, Christova I, Neves V, Aroso M, Meirelles L, Brisson D, Gomes-Solecki M. Comprehensive seroprofiling of sixteen *B. burgdorferi* *OspC*: Implications for Lyme disease diagnostics design. *Clinical Immunology.* 2009;132:293-400.
9. Herzberger P, Siegel C, Skerka C, Fingerle V, Schulte-Spechtel U, van Dam A, Wilske B, Brade V, Zipfel PF, Wallich R, Kraiczy P. Human pathogenic *Borrelia spielmanii* sp. Nov. resist complement-mediated killing by direct binding of immune regulators Factor H and Factor H-like protein 1. *Infect Immun.* 2007;75:4817-25.
10. Tjernberg I, Sillanpää H, Eliasson I, Forsberg P, Lahdenne I. Antibody responses to *Borrelia* IR₆ peptide variants and the C6 peptide in Swedish patients with erythema migrans. *Int J of Med Microbiology.* 2009;299:439-46.
11. Trnovcova M, Bazovska S, Svecova D. Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in erythema migrans patients. *Bratisl Lek Listy.* 2007;108:399-402.
12. Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for Lyme disease. *Clin Inf Dis.* 2008;47:188-97.

13. 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. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43:3602-9.
14. Shi Y, Xu Q, Seemanapalli SV, McShan K, Liang FT. Common and unique contributions of decorin-binding proteins A and B to the overall virulence of *Borrelia burgdorferi*. *PLoS One*. 2008;3:e3340.
15. Heikkilä, Seppälä I, Saxen H, Panelius J, Yrjänäinen, Lahdenne P. Species-specific serodiagnosis of Lyme arthritis and neuroborreliosis due to *Borrelia burgdorferi sensu strictu*, *B. afzelii* and *B. garinii* by using decorin binding protein A. *J of Clin Microbiol*. 2002;40:453-460.
16. Hunfeld KP, Brade V. Antimicrobial susceptibility of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: What we know, what we don't know, and what we need to know. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118:659-68.
17. Panelius J, Lahdenne P, Saxen H, Carlsson SA, Heikkilä T, Peltomaa M, Lauhio A, Seppälä I. Diagnosis of Lyme neuroborreliosis with antibodies to recombinant proteins DbpA, BBK32, and OspC, and VlsE IR6 peptide. *J Neurol*. 2003;250:1318-27.
18. Brorson Ø, Brorson SH. In vitro conversion of *Borrelia burgdorferi* to cystic forms in spinal fluid, and transformation to motile spirochetes by incubation in BSK-H medium. *Infection*. 1998;26:144-50.
19. Alban PS, Johnson PW, Nelson DR. Serum-starvation-induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Microbiology*. 2000;146:119-27.
20. Gruntar I, Malovrh T, Murgia R, Cinco M. Conversion of *Borrelia garinii* cystic forms to motile spirochetes in vivo. *APMIS*. 2001;109:383-8.
21. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation*. 2008 sep25;5:40.
22. Preac-Mursic V, Wanner G, Reinhardt S, Wilske B, Busch U, Marget W. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection*. 1996;24:218-26.
23. Stricker RB, Savely VR, Montanya NC, Giclas PC. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2008;69:64-69.
24. Donta ST. Late and chronic Lyme disease. *Med Clin North Am*. 2002;345:85-92.

5.4 Diagnostiske tester

Se flytskjema ”**Mikrobiologisk undersøkelser ved Lyme Borreliose**” (Figur 3) i slutten av avsnittet.

1. Tidlig lokalisert Lyme borreliose

Erythema migrans (EM):

Diagnosen EM stilles på grunnlag av anamnese og funn av karakteristisk utslett.

Utslettet oppstår 2-30 dager etter flåttbittet, skal være > 5 cm i diameter og diameteren øker med tiden. Multiple EM forekommer, men skal da betraktes som disseminert sykdom. EM skal behandles ut fra det klinisk bilde uten å vektlegge mikrobiologiske prøver.

Mikrobiologiske undersøkelser: Det anbefales ingen prøvetaking.

Antistoffundersøkelse har liten verdi fordi mer enn 50 % av pasientene ikke har dannet antistoff i så tidlig stadie av sykdommen.

Unntak: Dersom utslettet har stått > 6 uker, kan antistoffundersøkelse utføres.

Hvis det er usikkert om utslettet er EM, kan det tas biopsi til PCR (sensitivitet 50-70 %). Biopsi kan tas fra randsonen mellom sykt og friskt vev.

Lymfocytom:

Lymfocytom er også en ren klinisk diagnose som skal behandle på samme måte som EM.

Mikrobiologiske undersøkelser: Ingen prøvetaking (samme resonnement som for EM). I tvilstilfeller bør det tas biopsi for å utelukke malignitet.

2. Tidlig disseminert Lyme borreliose.

Akutt/subakutt nevroborreliose:

Forutsetning for å sende prøver til mikrobiologisk undersøkelse er at pasienten har symptomer og funn ved undersøkelse som kan være forenlig med nevroborreliose. Ved nevroborreliose bør det være funn av celler og evt. lett forhøyet protein i spinalvæske.

Mikrobiologiske undersøkelser: Serum og spinalvæske skal tas samme dag og sendes til antistoffundersøkelse og evt. undersøkelse av intrathecal antistoffproduksjon (antibody index - AI bestemmelse). Dersom prøve tatt i løpet av de første 6 uker etter sykdomsdebut ikke gir sikker konklusjon og det er kliniske symptomer på nevroborreliose, skal det tas nytt sett med serum og spinalvæske etter 4 – 6 uker. Dette er først og fremst aktuelt hvis prøven er tatt så tidlig at det verken kan påvises celler eller protein i CSF. Repunksjon er aktuelt først og fremst hos ubehandlede pasienter.

Har pasienten typiske symptomer på nevroborreliose med forhøyet celletall og spinalprotein i øvre normalområde eller høyere, er diagnosen så klar at behandling kan startes. Antistoffresponsen kan i noen tilfeller påvises også etter behandling, men det er en mulighet for at immunresponsen stanses av behandling slik at utbyttet av nytt prøvesett blir mindre. Spinalvæskefunn (celler/prot) bør tas inn i den primære vurderingen av pasienter med mistenkt nevroborreliose. Man kan i noen tilfeller se pasienter (særlig barn) med akutt nevroborreliose med 2-400 celler og helt negativ serologi. Her bør det startes behandling før resultat fra ny prøve foreligger.

En immunologisk test som måler CXCL 13 – en beta-celle stimulerende faktor i spinalvæske er nylig beskrevet. Denne testen kan være aktuell som et supplement. Sensitivitet er god, men det er ikke helt avklart om testen er spesifikk nok.

Artritt:

Borrelia artritt er vanligvis en artritt i et eller få store ledd, vanligst kneledd. Hevelsen er som oftest mer uttalt enn andre infeksjonstegn. Residiv er vanlig.

Mikrobiologiske undersøkelser: Serum til antistoffundersøkelse (sensitivitet ~100 %).
Leddvæske/synovialbiopsi til PCR (sensitivitet 50-70 %)

Karditt:

Tilstanden kjennetegnes først og fremst ved akutt atrioventrikulært blokk. Midlertidig pacemaker kan være livreddende.

Mikrobiologiske undersøkelser: Serum til antistoffundersøkelse anbefales samt evt. biopsi til PCR.

For å kunne konkludere med at pasienten har borreliakarditt, må spesifikt antistoff påvises. Ny antistoffundersøkelse tatt etter 3 mndr. kan være aktuelt for å vurdere stigning i antistoffnivå.

3. Senstadium.

Acrodermatitis Chronicum Atrophicans (ACA):

Mikrobiologiske undersøkelser: Serum til antistoffundersøkelse (sensitivitet ~100 %).
Hudbiopsi fra randsonen mellom friskt og sykt vev til PCR undersøkelse kan utføres.

Western blot (WB) kan på spesielle indikasjoner benyttes som en konfirmerende test.

Vurderingsgrunnlag for det mikrobiologiske laboratorium.

For å kunne vurdere antistoffsvar, bør hvert enkelt laboratorium kjenne antistoffprevalens i normalbefolkningen i sitt nedslagsfelt. Antistoffprevalensen i befolkningen er av stor betydning for spesifisiteten av undersøkelsen. Ved høy seroprevalens er spesifisiteten lav og faren for overdiagnostisering er til stede.

Tabell 3. Tolkning etter undersøkelse av én prøve

IgM	IgG	Tolkning	Kommentar
Ikke påvist	Ikke påvist	Ikke borreliainfeksjon eller svært tidlig infeksjon	Ved Erythema migrans danner <50 % av pasientene antistoff. I tidlig stadium av systemisk infeksjon kan antistoffresponsen komme først etter flere uker
Påvist	Ikke påvist	IgM kan være falsk positiv Evt. tidlig infeksjon	Falsk positiv IgM forekommer ved infeksjoner som medfører polyklonal stimulering (for eksempel EBV- og CMV-infeksjon) og ved immunologisk /revmatologiske sykdommer, men også uten sikker forklaring. IgM kan være eneste immunklasse i flere mnd.
Påvist	Påvist	Aktuell infeksjon eller gjennomgått infeksjon de siste år	Antistoff persisterer i mange år etter infeksjon, også etter adekvat behandling. Ved neuroborreliose kan IgG påvises hos opp mot 100 % av

			pasientene etter 2 – 3 mndr.
Ikke påvist	Påvist	Mulig aktuell infeksjon eller tidligere infeksjon	

Resultatet av undersøkelsen skal alltid sammenholdes med det kliniske sykdomsbildet.

Tidlig antibiotikabehandling kan stanse immunresponsen slik at serokonversjon ikke skjer eller at antistoffnivået blir noe lavere. Kryssreaksjon med syfilis kan forekomme.

Avkrefting av borreliadiagnose ved tilstander som for eksempel ME, MS, ALS og uklare neurologiske lidelser.

Forutsetningen for å undersøke en pasient for borrelia antistoffer, er at det er en reell mulighet for at han/hun har vært utsatt for å få flåttbitt.

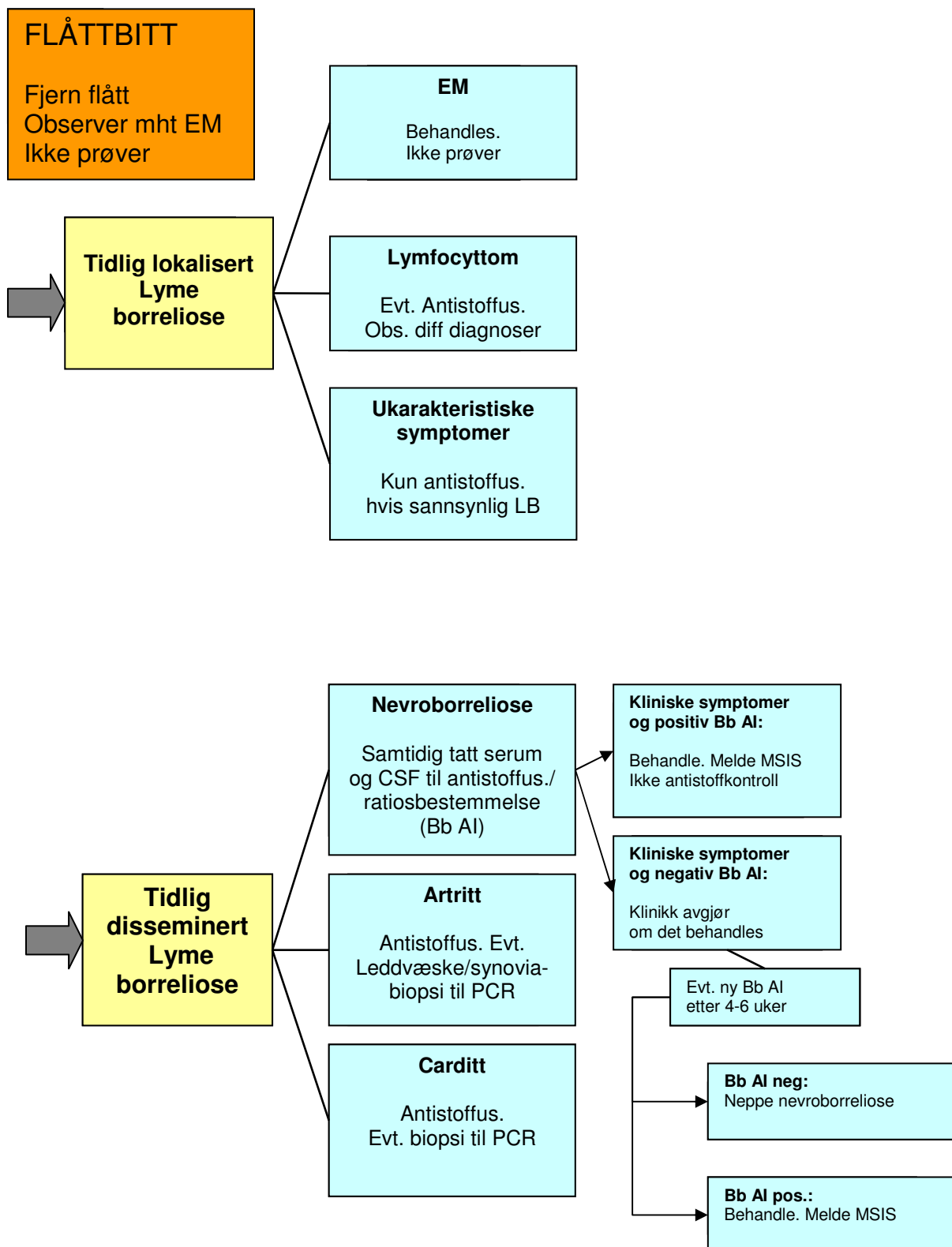
Hvis pasienten har hatt symptomer i > 3 mndr. og antistoff ikke kan påvises med to forskjellige ELISA tester verken i serum eller spinalvæske, er det svært lite sannsynlig at pasienten har neuroborreliose.

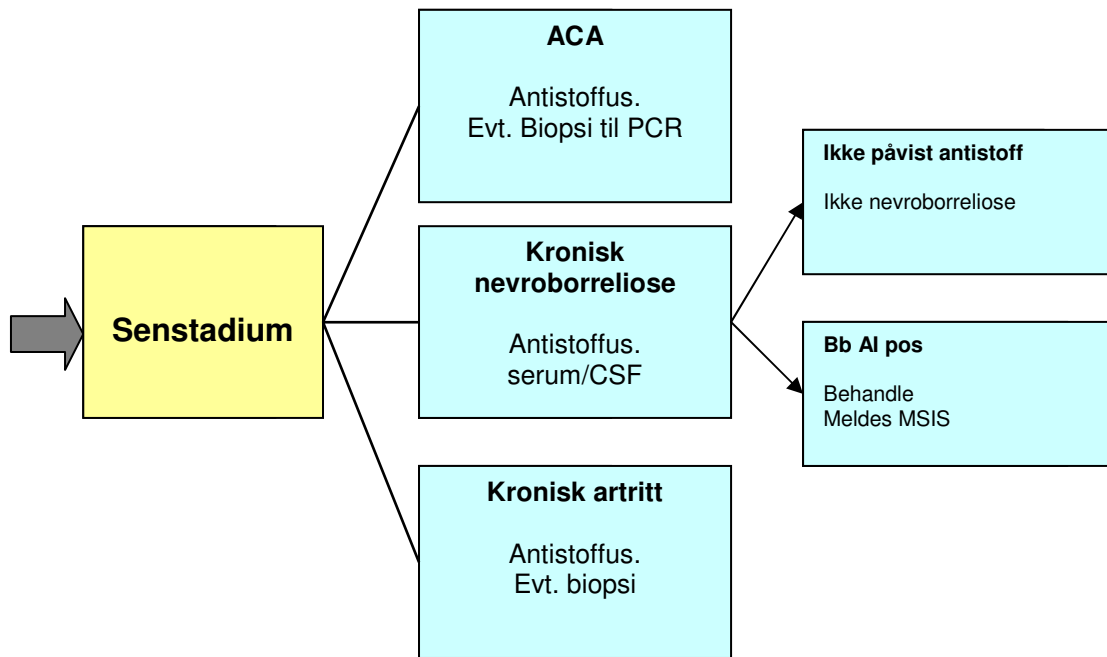
Dersom antistoff kan påvises og det er usikkerhet om antistoffet stammer fra tidligere gjennomgått eller aktuell infeksjon, anbefales å behandle med en antibiotikakur. Dersom pasienten ikke responderer på adekvat behandling, er det svært lite sannsynlig at pasienten har neuroborreliose.

Konklusjon

Diagnostikk av de vanligste kliniske bilder som Erythema migrans, Lyme artritt, Lyme neuroborreliose og Acrodermatitis Chronicum Atrophicans, er tilfredsstillende når klinisk bilde og resultat av laboratorieundersøkelser sammenholdes.

Da metoder for påvisning av spiroketen *Borrelia burgdorferi* har lav sensitivitet ved Lyme borreliose, benyttes indirekte metoder som antistoffmåling. Ved mer uklare sykdomsbilder kan det føre til usikkerhet og underdiagnostisering. Man bør være oppmerksom på at uvanlige sykdomsbilder kan forårsakes av spiroketen. Det største problemet er imidlertid fare for mange falske positive tester. Antistoff mot *Borrelia burgdorferi* kan påvises hos ca 20 % av frisk befolkning i endemisk område, og påvist antistoff er derfor ikke ensbetydende med sykdom.





Figur 3. Flytskjema "Mikrobiologisk undersøkelser ved Lyme Borreliose"

Liste over forkortelser i diagrammene:

AI: Intratekal antistoff produksjon - Ratiobestemmelse - Antibody index CSF/serum
Bb: *Borrelia burgdorferi*
CSF: Spinalvæske - Cerebrospinal fluid
EIA: Enzyme immune assay
LB: Lyme borreliosis
LNB: Lyme neuroborreliose
EM: Erythema migrans
ACA: Acrodermatitis Chronicum migrans ()
PCR: Polymerase kjede reaksjon – nukleinsyrepåvisning
MSIS: Meldesystem for infeksjonssykdommer FHI ()
WB: Western Blot

5.5 Tolkning av negative prøvesvar

Påvisning av antistoffer i serum eller andre kroppsvæsker (serologi) er en undersøkelse av kroppens reaksjon på et smittestoff, og er derfor en indirekte indikasjon på smitte. Ved borreliose er indirekte diagnostikk med antistoffer fortsatt det beste en har å tilby, tross mange år med forskning og utprøving av alternative metoder for å påvise infeksjonen.

Hovedproblemet med Borreliaserologi ligger i at bakteriene har mange måter å "lure seg unna" kroppens infeksjonsforsvar på. I tillegg gir muligens de ulike stammene i bakteriefamilien ulik immunologisk respons.

Tabell 4. Diagnostiske kriterier for neuroborreliose

Sikker neuroborreliose*	Mulig neuroborreliose**
Alle tre kriterier oppfylt	To kriterier oppfylt
1 Nevrologiske symptomer forenlig med neuroborreliose uten andre åpenbare årsaker	
2 CSF pleocytose	
3 Intratekal produksjon av borreliaantistoffer	

* Disse kriteriene gjelder alle subklasser av neuroborreliose unntatt suroborreliose med polynevropati. Det brukes følgende kriterier for sikker diagnose:

(I) perifer nevropati (II) acrodermatitt (ACA) (III) påvisning av borreliaspesifikke antistoffer i serum.

** Hvis kriterium 3 mangler og symptomene har vart over 6 uker må det kunne påvises borrelia spesifikke antistoffer i serum.

Det er særlig når det foreligger klinisk mistanke om neuroborreliose med negative serologisvar, at det er aktuelt med nye kontrollprøver senere i forløpet av sykdommen, eller at det foretas supplerende undersøkelser.

For å stille diagnosen neuroborreliose bør følgende tre kriterier være oppfylt:

1. nevrologiske symptomer og/eller funn
2. laboratoriemessige tegn til borreliainfeksjon, og
3. sannsynlig kausalitet mellom de to.

Det finnes ulike diagnostiske retningslinjer for neuroborreliose¹⁹⁻²¹. Noen forfattere foreslår to eller tre nivåer av diagnostisk sikkerhet for å lette behandlingsbeslutninger i praksis^{1;3;22}, se tabell 4.

Anbefaling

Ved sterk klinisk mistanke om neuroborreliose, symptomvarighet < 6 uker og negative/normale laboratorieprøver, kan det i helt sjeldne tilfeller være aktuelt å starte behandling. Repeterte antibiotikakurer frarådes i slike tilfeller. (Nivå 4)

5.6 Vurdering og oppfølging når Borrelia antistoff ikke påvises

Indikasjon

Vurdering av negativ test

Klinisk totalvurdering:

Negativ test alene utelukker ikke borreliose. Resultatet må vurderes i relasjon til antatt smittetidspunkt, type og varighet av symptomer, ledsagende symptomer og objektive funn, som munner ut i en samlet vurdering av sannsynlighet for borreliose. Kontrollprøve er kun indisert hvis akutt klinikk og AB avventes.

Manifestasjoner

Akutt LNB	Antistoffrespons kan komme forsinket i forhold til debut av klinikk. Negativ Bb-AI etter 6-8 ukers symptomer på neuroborreliose er svært sjelden.
Artritt	Ikke påvist Borrelia antistoff taler for annen årsak.
ACA og kronisk artritt	Ikke påvist Borrelia antistoff utelukker ACA og kronisk artritt. Sen LB kan sannsynligvis ikke ekskluderes, vurder differensaldiagnoser
Kronisk LNB	Spinalvæske vanligvis positiv, men negativ prediktiv verdi avhengig av klassifisering av nevrologi
Øye-afleksjon	Påvist borrelia antistoff i serum er nødvendig diagnostisk kriterium per 2009, men diagnostisk verdi likevel usikker. Antistoff produksjonen er ofte svært lav og i noen tilfeller kun detekteres med en sensitiv undersøkelse.

Uspesifikke symptomer/tegn

Feber	Feber alene er ikke indikasjon for antistofftest for Borrelia
Immunsuppresjon	Kan ha svekket immunrespons mot Borrelia.

Kronisk "diffus"-klinikk

Negativ test utelukker sen Lyme-borreliose. Sannsynlighet for "post Lyme-borreliose syndrom" er svært liten, men ikke utelukket hvis kriteriet for Lyme-borreliose i sin tid var lege-diagnostisert erythema migrans, og antibiotika ble gitt så tidlig at antistoffresponsen kunne forventes å ha blitt svekket. Det er mulig at immunkompleks-tester kan være av verdi i slike tilfeller.

5.7 Andre tester i bruk i utlandet

Cellulær-immunologisk diagnostikk

I norske laboratorier diagnostiseres *Borrelia*-infeksjon nesten utelukkende gjennom påvisning av spesifikke antistoff produsert av B-celler. T- og NK-celleforsvaret har i mindre grad vært gjenstand for undersøkelse. Dette skyldes dels at det er mindre teknisk krevende å arbeide med serum enn med celler, dels at serumtester er enklere å standardisere og fortolke enn tester basert på celler. Rent biologisk kan det også argumenteres for at tester basert på antistoffpåvisning er bedre egnet for diagnostikk, blant annet fordi antistoff har høy spesifisitet. I tillegg kan et klaseskifte blant antistoffene fra IgM til IgG gi ytterligere indikasjon på smittetidspunkt.

Ved *Borrelia*-infeksjon har det vist seg at antistoffsvaret mot det infiserende agens ofte er svakt og vanskelig å påvise gjennom serologisk testing. Tester basert på cellulær immunologiske reaksjoner har derfor vært vurdert som et supplement til eksisterende metodikk. Det finnes per dags dato ingen kommersielt tilgjengelig cellulær-immunologisk test, men det foreligger et fåtall publikasjoner som viser et prinsippet har et potensial for videre utvikling.

Basert på resultater fra disse publikasjonene tilbyr et fåtall europeiske laboratorier cellulær-immunologiske analyser. Det dreier seg om T-celle proliferasjonstest og NK-celle (CD57+/CD3-) lymfocyt telling. Disse omtales kort i det følgende.

T-celle proliferasjonstest

Prinsippet for analysene er at pasientens T-celler gjenkjenner *Borrelia*-spesifikke antigener og dermed transformeres til aktiverte T-celler med påfølgende celledeling (proliferasjon) eller produksjon av spesifikke cytokiner (løselige signalmolekyler som induseres ved antigenstimulering). Påvisning av aktiverte T-celler kan f.eks. gjøres med radioaktive isotoper som måler DNA syntese som mål for proliferasjon eller ved immunologisk påvisning av spesifikke cytokiner.

En gjennomgang av publikasjoner fra ca. 1985 viser at in vitro T-celle responser mot *Borrelia* har vært forsøkt ved mange laboratorier. Imidlertid spriker resultatene veldig fra publikasjon til publikasjon med tanke på sensitivitet og spesifisitet. (1,2,3,4) Innen *Borrelia*-diagnostikk er det lansert en kommersiell analyse kalt LTT-MELISA® (*Borrelia* "lymphocyte transformation test - memory lymphocyte immunostimulation

assay"). Testprinsippet ble først publisert av V Stejskal i 1994 for å måle cellulær hypersensitivitet (allergi) ovenfor ulike metaller. (5) Metoden er senere blitt kritisert (bl.a. av en medforfatter på originalartikkelen) for å ha lav spesifisitet og således ikke anvendbar som diagnostisk metode. (6) Testen lanseres nå på MELISA®-organisasjonens hjemmeside som en metode for å måle cellulær hypersensitivitet mot en rekke metaller, kjemikalier, miljøtoksiner og sopp, samt mot borrelia.

Til bruk i Borrelia-diagnostikk er metoden publisert av E Valentine-Thon i 2007 (7). Forfatterne hevder at testen "ser ut til å korrelere med aktiv Lyme borreliose (LB) og at den kan ha diagnostisk relevans i å bekrefte LB i kliniske og serologiske "uklare tilfeller". De hevder også at etter behandling viser pasientenes lymfocytter redusert reaktivitet mot borrelia-antigener som korrelerer med klinisk bedring. Det er ingen andre grupper som har publisert resultater ved bruk av denne spesielle protokollen.

CD57+/CD3- lymfocytt telling

Metoden er publisert av R B Stricker og E E Winger i 2001. (8) Ved hjelp av flerfarget flowcytometri og antistoffer mot overflatemarkører viser de at pasienter med kronisk LB har redusert antall CD3negative-CD57positive NK celler. De hevder at analysen kan være viktig for å påvise kronisk LB, og at den kan benyttes for å følge behandling av sykdommen ved at verdiene normaliseres ved vellykket behandling.

Grappa har senere publisert to artikler av enkelt-kasus hvor de også hevder at analyse av CD57 lymfocytt-subset viser tilsvarende funn (9, 10).

Søk på Medline og PubMed indikerer at ingen andre grupper har publisert resultater som støtter disse funnene. Imidlertid er det nylig publisert en studie av Marques et al. som ikke finner forskjell i CD57 subset-analyse mellom kontrollpersoner og post-Lyme borreliose pasienter (11).

Vurderinger

T-celle proliferasjonstesten utføres på opprensede lymfocytter isolert fra pasientenes fullblod. Prosedyren er arbeidskrevende, kostbar og resurskrevende med hensyn til utstyr og personell. Det er ikke konsensus om hvilke antigener som bør benyttes i testen, og metoden er vanskelig å standardisere. Påvisning av T-celle responser som diagnostisk metode er lite utbredt mot andre mikrober; vi kjenner kun til QuantiFERON testen for påvisning av tuberkulose.

Begge de to angitte analysene utføres på friske lymfocytter fra pasientenes fullblod. Blodet må være ved analyselaboratoriet innen 24 timer etter prøvetaking. For CD57 testen kan en forsendelsestid på opptil 24 timer virke utfordrende; mange overflatemarkører endrer sitt uttrykk ved få timers oppbevaring in vitro. Publikasjonen til Marques et al viser at denne metoden ikke lett lar seg reproducere av andre.

Ingen norske laboratorier utfører disse analysene, men noen videreformidler pasientprøver til bl.a. tyske (kommersielle) laboratorier (pris ca. 1500 – 2000 NKR per T celle proliferasjonstest). De tyske, franske, danske, britiske, kanadiske og

amerikanske mikrobiologiske organisasjonene anbefaler ikke disse testene for diagnostikk av Lyme borreliose. (12)

Anbefaling:

Med den kunnskap som finnes i dag kan man ikke anbefale testene som er nevnt over innført / tatt i bruk i Norge som rutineundersøkelser for Lyme borreliose.

Nye analyser som bør vurderes nærmere

CXCL13 kjemokinpåvisning i spinalvæske ved tidlig neuroborreliose. Metoden ble publisert av Rupprecht og medarbeidere i 2005 (13), og tilsvarende resultater er også funnet av Ljøstad og Mygland (14). Dette er en ELISA-metode som påviser CXCL13 kjemokinet i spinalvæske. CXCL13 markøren er uttrykt på ulike celler og vev i sekundære lymfoide organer (milt, lymfeknuter) og er en kjemoattraktant for B celler og aktiverte T celler. CXCL13 kan induseres i ikke-lymfoid vev ved inflammatoriske tilstander som f.eks. i meningene ved sekundær progressiv MS og altså ved nevroborreliose. Det finnes ELISA-kit for denne analysen; det er en rimelig og enkel analyse som kan utføres av alle serologiske/mikrobiologiske laboratorier.

Referanser kapittel 5.7:

1. Dressler, F., N. H. Yoshinari, and A. C. Steere. 1991. The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. *Ann. Intern. Med* 115: 533-539.
2. Huppertz HI, Mösbauer S, Busch DH, Karch H. *Eur J Pediatr*. 1996 Apr;155(4):297-302. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents;
3. Bauer Y, Hofmann H, Jahraus O, Mytilineos J, Simon MM, Wallich R. *Eur J Immunol*. 2001 Mar;31(3):767-76. Prominent T cell response to a selectively in vivo expressed *Borrelia burgdorferi* outer surface protein (pG) in patients with Lyme disease.
4. Kalish RS, Wood JA, Golde W, Bernard R, Davis LE, Grimson RC, Coyle PK, Luft BJ. *J Infect Dis*. 2003 Jan 1;187(1):102-8. Human T lymphocyte response to *Borrelia burgdorferi* infection: no correlation between human leukocyte function antigen type 1 peptide response and clinical status.)
5. Stejskal VDM, Cederbrant K, Lindvall A, Forsbeck M. *Toxicol in Vitro* 1994 8: 991–1000. "MELISA – an in vitro tool for the study of metal allergy"
6. Cederbrant K, Gunnarsson LG, Hultman P, Norda R, Tibbling-Grahn L. *J Dent Res*. 1999 Aug;78(8):1450-8. In vitro lymphoproliferative assays with HgCl₂ cannot identify patients with systemic symptoms attributed to dental amalgam; Koene RA. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005 Sep 17;149(38):2090-2. The 'memory lymphocyte immunostimulation assay' (MELISA) is useless for the detection of metal allergy.
7. Valentine-Thon E, Ilsemann K, Sandkamp M. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Jul 27. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis)
8. Stricker RB, Winger EE. 2001. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett*. Feb 1;76(1):43-8.
9. Stricker RB, Burrascano J, Winger E. *Ann Agric Environ Med*. 2002;9(1):111-3. Longterm decrease in the CD57 lymphocyte subset in a patient with chronic Lyme disease
10. Stricker RB, Winger EE. *South Med J*. 2003 Jul;96(7):711-5 Musical hallucinations in patients with Lyme disease).
11. Marques A, Brown MR, Fleisher TA. *Clin Vaccine Immunol*. 2009 Aug;16(8):1249-50. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls.
12. The laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Guidelines from the Canadian Public Health Laboratory Network. *Can.J Infect Dis Med Microbiol*. 2007 18:145-148; Frankrike. 16. Conference en therapeutique anti-infectieuse. *Borreliose de Lyme: demarches diagnostiques*,

- therapeutiques et preventives. Texte long. Medecine et Maladies Infectieuses. 2007 37:S153-S174.*
13. Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U. *Neurology. 2005 Aug 9;65(3):448-50. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis.*
 14. Ljøstad U, Mygland A. *J Neurol. 2008 May;255(5):732-7 CSF B--lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis.*

5.8 Søkestrategi for cellulær-immunologisk diagnostikk

A. Søk i PubMed på følgende termer: "CD57 and Lyme"; "CD57 and borrelia"; gav disse treff:

Reference List – CD57 test:

- Marques A, Brown MR, Fleisher TA. 2009. Natural killer cell counts are not different between patient with post-Lyme disease syndrome and controls. *Clin Vaccine Immunol.* Aug;16(8):1249-50. Epub 2009 Jun 10.
- Stricker RB, Winger EE. 2003. Musical hallucinations in patients with Lyme disease. *South Med J.* Jul;96(7):711-5.
- Stricker RB, Burrascano J, Winger E. 2002. Longterm decrease in the CD57 lymphocyte subset in a patient with chronic Lyme disease. *Ann Agric Environ Med.*;9(1):111-3.
- Stricker RB, Winger EE. 2001. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett.* Feb 1;76(1):43-8.

B. Søk i PubMed på følgende termer: "borrelia and diagnosis and lymphocytes" og "T- cell and borrelia"; ga 256 og 296 treff. Ca. 20 av disse referansene omhandlet cellulære responser vedrørende diagnostikk.

Reference List - T-celle proliferasjonstester:

- Bauer, Y., H. Hofmann, O. Jahraus, J. Mytilineos, M. M. Simon, and R. Wallich. 2001. Prominent T cell response to a selectively in vivo expressed *Borrelia burgdorferi* outer surface protein (pG) in patients with Lyme disease. *Eur. J Immunol* 31: 767-776.
- Breier, P., H. Klade, G. Stanek, C. Poitschek, R. Kirnbauer, W. Dorda, and E. Aberer. 1996. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in circumscribed scleroderma. *Br. J Dermatol.* 134: 285-291.
- Buechner, S. A., S. Lautenschlager, P. Itin, A. Bircher, and P. Erb. 1995. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in patients with erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans, lymphadenosis benigna cutis, and morphea. *Arch. Dermatol.* 131: 673-677.
- Dattwyler, R. J., D. J. Volkman, B. J. Luft, J. J. Halperin, J. Thomas, and M. G. Golightly. 1988. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N. Engl. J Med* 319: 1441-1446.
- Dressler, F., N. H. Yoshinari, and A. C. Steere. 1991. The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. *Ann. Intern. Med* 115: 533-539.
- Ekerfelt, C., P. Forsberg, M. Svenvik, M. Roberg, S. Bergstrom, and J. Ernerudh. 1999. Asymptomatic *Borrelia*-seropositive individuals display the same incidence of *Borrelia*-specific interferon-gamma (IFN-gamma)-secreting cells in blood as patients with clinical *Borrelia* infection. *Clin Exp Immunol* 115: 498-502.
- Ekerfelt, C., C. Masreliez, M. Svenvik, J. Ernerudh, M. Roberg, and P. Forsberg. 2001. Antibodies and T-cell reactivity to *Borrelia burgdorferi* in an asymptomatic population: a study of healthy blood donors in an inland town district in the south-east of Sweden. *Scand. J Infect Dis* 33: 806-808.
- Forsberg, P., J. Ernerudh, C. Ekerfelt, M. Roberg, M. Vrethem, and S. Bergstrom. 1995. The outer surface proteins of Lyme disease *borrelia* spirochetes stimulate T cells to secrete interferon-gamma (IFN-gamma): diagnostic and pathogenic implications. *Clin Exp Immunol* 101: 453-460.
- Horowitz, H. W., C. S. Pavia, S. Bittker, G. Forseter, D. Cooper, R. B. Nadelman, D. Byrne, R. C. Johnson, and G. P. Wormser. 1994. Sustained cellular immune responses to *Borrelia burgdorferi*: lack of correlation with clinical presentation and serology. *Clin Diagn. Lab Immunol* 1: 373-378.
- Huppertz, H. I., S. Mosbauer, D. H. Busch, and H. Karch. 1996. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in the diagnosis of Lyme arthritis in children and adolescents. *Eur. J Pediatr.* 155: 297-302.
- Kalish, R. S., J. A. Wood, W. Golde, R. Bernard, L. E. Davis, R. C. Grimson, P. K. Coyle, and B. J.

- Luft. 2003. Human T lymphocyte response to *Borrelia burgdorferi* infection: no correlation between human leukocyte function antigen type 1 peptide response and clinical status. *J Infect Dis* 187: 102-108.
- Krause, A., V. Brade, C. Schoerner, W. Solbach, J. R. Kalden, and G. R. Burmester. 1991. T cell proliferation induced by *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. Autologous serum required for optimum stimulation. *Arthritis Rheum.* 34: 393-402.
- Krause, A., G. R. Burmester, A. Rensing, C. Schoerner, U. E. Schaible, M. M. Simon, P. Herzer, M. D. Kramer, and R. Wallich. 1992. Cellular immune reactivity to recombinant OspA and flagellin from *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. Complexity of humoral and cellular immune responses. *J Clin Invest* 90: 1077-1084.
- Pohl-Koppe, A., A. Kaunicnik, and B. Wilske. 2001. Characterization of the cellular and humoral immune response to outer surface protein C and outer surface protein 17 in children with early disseminated Lyme borreliosis. *Med Microbiol. Immunol* 189: 193-200.
- Roessner, K., E. Fikrig, J. Q. Russell, S. M. Cooper, R. A. Flavell, and R. C. Budd. 1994. Prominent T lymphocyte response to *Borrelia burgdorferi* from peripheral blood of unexposed donors. *Eur. J Immunol* 24: 320-324.
- Rutkowski, S., D. H. Busch, and H. I. Huppertz. 1997. Lymphocyte proliferation assay in response to *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme arthritis: analysis of lymphocyte subsets. *Rheumatol. Int.* 17: 151-158.
- Schempp, C., M. Owsianowski, R. Lange, and H. Gollnick. 1993. Comparison of *Borrelia burgdorferi* ultrasonicate and whole B, burgdorferi cells as a stimulus for T-cell proliferation and GM-CSF secretion in vitro. *Zentralbl. Bakterirol.* 279: 417-425.
- Sigal, L. H., A. C. Steere, D. H. Freeman, and J. M. Dwyer. 1986. Proliferative responses of mononuclear cells in Lyme disease. Reactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens is greater in joint fluid than in blood. *Arthritis Rheum.* 29: 761-769.
- Vaz, A., L. Glickstein, J. A. Field, G. McHugh, V. K. Sikand, N. Damle, and A. C. Steere. 2001. Cellular and humoral immune responses to *Borrelia burgdorferi* antigens in patients with culture-positive early Lyme disease. *Infect Immun.* 69: 7437-7444.
- Yoshinari, N. H., B. N. Reinhardt, and A. C. Steere. 1991. T cell responses to polypeptide fractions of *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 34: 707-713.
- Zoschke, D. C., A. A. Skemp, and D. L. Defosse. 1991. Lymphoproliferative responses to *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease. *Ann. Intern. Med* 114: 285-289.

5.9 Immunkompleks ved Lyme borreliose.

Immunkomplekser (antistoff bundet til det korresponderende antigen) kan finnes ved en rekke tilstander både ved bakterielle, viremiske, parasittære og immunologiske tilstander (1,2).

Ved Lyme borreliose kan immunkomplekser(IC) finnes både i serum, spinalvæske og synovial væske(3,4). Når sirkulerende IC er av en størrelse og en kvantitet som ikke blir fjernet av det retikuloendoteliale system, avsettes de i vev og organer og aktiverer komplement, noe som kan føre til lokal inflammatorisk vevsdestruksjon (1,2). Immunkomplekser kan også medvirke til å forandre vertens forsvarsmekanisme via defekt FC reseptor, slik at opsoniserte *B. burgdorferi* ikke kan fjernes av monocytter (5). Dette kan være en av årsakene til kronisk klinisk *Borrelia* manifestasjon.

Sirkulerende (IC) var en av de tidligste immunologiske fenomener som ble beskrevet ved Lyme borreliose (3). Studien viste at av 78 pasienter med erytema migrans (EM) hadde 95 % C1q bindende aktivitet. Det ble også beskrevet at pasienter med forbigående artritt fikk sterkt redusert til negativ C1q bindende aktivitet etter 3 mnd. Metoden for å måle C1q bindende aktivitet måler imidlertid ikke spesifikke sirkulerende *Borrelia burgdorferi* immunkomplekser (Bb IC).

I 1990 publiserte Schutzer et al (6) en studie hvor de viste at 21 av 22 pasienter med aktiv infeksjon hadde spesifikke sirkulerende Bb IC i serum. Av 10 seronegative EM pasienter hadde alle Bb IC, og hos 4 av 12 med mulig Lyme borreliose men uten EM. Polyetylen glycol (PEG)- natrium borat metoden som ble benyttet var publisert

av Digeon et al i 1977 (7), hvor det ble vist at kronisk aktiv hepatitt B har sirkulerende HepB immunkomplekser og at disse er infeksiøse.

PEG-metoden feller ut sirkulerende IC, som så blir sentrifugert ved høy hastighet. Presipitatet blir vasket og IC i bunnfallet blir splittet i antistoff og antigen ved hjelp av en alkalisk Na-borat løsning. En kan så måle enten antistoff eller antigen som tidligere har vært bundet via ulike immunologiske teknikker.

PEG-metoden ser ut til å ha stor verdi for å måle tilstedeværelse av antistoff bundet i IC ved tidlig Lyme borreliose når fritt antistoff ikke er tilstede (8-14). Metoden har også vist seg å ha verdi for å skille mellom pasienter med aktiv infeksjon og pasienter med fritt antistoff, uten aktiv infeksjon, og for å måle om antibiotika har hatt effekt (12-17).

Metoden har også vist seg å være nyttig til å måle spesifikke B.b. IC i spinalvæske ved nevroborreliose som er negativ for fritt antistoff, og for å skille pasienter med aktiv nevroborreliose fra pasienter som har persisterende antistoff etter tidligere gjennomgått infeksjon (4,18-20).

En publikasjon har imidlertid advart mot å bruke måling av B.b IC hos pasienter som er vaksinert med OspA vaksine, da disse har B.b IC (21). I publikasjonen ble det hevdet at IC avspeiler fritt antistoff, og at proteinmengden i presipitatet var høyere enn i serum. Imidlertid fant de noen pasienter med kun fritt antistoff og ikke B.b IC. Deres beregning om at IC avspeilet fritt antistoff og at proteinkonsentrasjonen var høyere i presipitatet enn i serum er senere avkreftet, da det var gjort fortynningsfeil i prosedyren (22).

I Tønsberg er det utført B.b IC bestemmelse siden 1990, og avdekket flere pasienter med ellers negativ *Borrelia* serologi, som kun hadde sirkulerende B.b IC. Metoden vurderes av infeksjonsmedisinere til å være av stor verdi for å skille pasienter med aktiv infeksjon fra pasienter som har fritt antistoff fra tidligere gjennomgått infeksjon, samt for å måle effekten av antibiotikabehandlingen. Per Bjark og Øystein Brorson fra Sentralsykehuset Vestfold hadde 2 postere ved verdenskongressen for Lyme borreliose og andre flåttoverførte sykdommer i Irvin i California i 2008 der de presenterte deres erfaringer i forhold til *borrelia* og immunkompleks.

Referanser kapittel 5.9

Referansene er blant annet fremkommet ved søk på "Borrelia and immune complexes", "Borrelia and Coyle", "Borrelia and Brunner.

1. Theofilopoulos AN, Dixon FJ. 1979. The biology and detection of immune complexes. *Adv Immunol.* 1979;28:89-220.
2. Høiby N, Doring G, Schiøtz PO. The role of immune complexes in the pathogenesis of bacterial infections. *Ann. Rev. Microbiol.* 1986;40:29-53.
3. Hardin JA, Steere AC, Malawista SE. Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis. Dissemination and localization of abnormal C1q binding Activity. *The New England Journal of Medicine.* 1979;301:1358-63.
4. Coyle PK, Schutzer SE, Belman AL, Krupp LB, Golightly MG. Cerebrospinal fluid immune complexes in patients exposed to *Borrelia burgdorferi*. *Ann Neurol.* 1990;28:739-44.
5. Benach JL, Fleit HB, Habicht GS, Coleman JL, Bosler EM, Lane BP. Interactions of phagocytes with the Lyme disease spirochete: Role of the Fc receptor. *J Infect Dis.* 1984;150:497-507.
6. Schutzer SE, Coyle PK, Belman AL, Golightly MG, Drulle J. Sequestration of antibody to *Borrelia burgdorferi* in immune complexes in seronegative Lyme disease. *Lancet.* 1990;335:312-315.

7. Digeon M, Laver M, Riza J, Bach JF. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. *J. Immunol. Methods.* 1977;16:165-83.
8. Schutzer SE, Luan J. Early OspA immune complex formation in animal models of Lyme disease. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2003;5:167-71.
9. Schutzer SE, Coyle PK, Dunn JJ, Luft BJ, Brunner M. Early and spesific antibody response to OspA in Lyme disease. *J. Clin. Invest.* 1994;94:454-57.
10. Lenčáková D, Štefančíková A, Ivanová R, Peťko B. Immune complexes in early Lyme disease. *Can. J. Microbiol.* 2007;53:1375-77.
11. Brunner M, Stein S, Mitchell PD, Sigal LH. Immunoglobulin M capture assay for serologic confirmation of early Lyme disease: Analysis of immune complexes with biotinylated *Borrelia burgdorferi* sonicate enhanced with flagellin peptid epitope. *Journal of Clinical Microbiology.* 1998;36:1074-80.
12. Brunner M, Sigal LH. Use of immune complexes in a new test that accurately confirms early Lyme disease and active infection with *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Clinical Microbiology.* 2001;39:3213-21.
13. Schutzer SE, Coyle PK, Reid P, Holland B. *Borrelia burgdorferi*–spesific immune complexes in acute Lyme disease. *JAMA.* 1999;282:1942-46.
14. Zhelezova GZ, Karaivanova LA, Tsenova LG, Zarcheva VD. Early Lyme disease: Humoral immune status and treatment. *Clinical Microbiology and Infection.* 1997;3:41-44.
15. Brunner M, Sigal LH. Immune complexes from serum of patients with Lyme disease contain *Borrelia burgdorferi* antigen and antigen specific antibodies: Potential use for improved testing. *The Journal of infectious Diseases.* 2000;182:524-9.
16. Zhong W, Oschmann P. Detection and preliminary characterization of circulating immune complexes in patients with Lyme disease. *Med Microbiol Immunol.* 1997;186:153-58.
17. Hulínská D, Votýpka J, Valešová M. Persistence of *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* in patients with Lyme arthritis. *Zent. Bl. Bacteriol.* 1999;289:301-18.
18. Honegr K, Hulinska D, Dostal V, Gebousky P, Hankova E, Horacek J, Vyslouzil L, Havlasova J. Persistence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in patients with Lyme borreliosis. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2001;50:10-6.
19. Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, Krupp LB, Belman AL, Benach JL, Luft BJ. Detection of *Borrelia burgdorferi*-spesific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Nevrology.* 1995;45:2010-5.
20. Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol.* 1995;35:113-7.
21. Marques AR, Hornung RL, Dally L, Philipp MT. Detection of immune compexes is not independent of detection of antibodies in Lyme disease patients and does not confirm active infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clinical and diagnostic Laboratory Immunology.* 2005;12:1036-40.
22. Brunner M. Report refuring value of immune complexes to diagnose Lyme disease is invalid. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2006;13:304-6.

Anbefaling

Metodikken med sirkulerende antistoffer slik den er presentert i avsnittet over kan være et bidrag for å komme frem til markører som kan være av klinisk betydning i å følge sykdomsaktiviteten.

1. Det bør vurderes å gi støtte til forskningsprosjekter som bidrar til å bringe ny viten om diagnostikk og behandling av Lyme Borreliose.

6 Praktisk diagnostikk

6.1 Regionslaboratorier og referanselaboratorier

I Norge er det pr. september 2009 17 medisinske mikrobiologiske laboratorier som utfører serologisk borreliadiagnostikk. 11 av disse tilbyr testing for neuroborreliose i tillegg til testing av antistoffer i serum. 3 laboratorier tilbyr Western Blot analyse på utvalgte prøver basert på kliniske opplysninger og resultater fra serologisk testing. 2 laboratorier kan tilby PCR, dvs. genteknologisk påvisning av borrelia i ulike prøvematerialer.

De serologiske testene som er i bruk bygger på ulike antigener og vil i ulik grad detektere de fire viktigste genospecies, *B.burgdorferi* ss, *B.garinii*, *B.afzelii* og *B.spielmanii*. Det er viktig at testen inkluderer antigener som kan detektere antistoff mot disse agens. De enkelte laboratoriene som utfører serologisk diagnostikk, må vurdere ut fra kliniske opplysninger om adekvat analyse er gjort eller om prøven evt. må sendes til et annet laboratorium for supplerende undersøkelse.

Det analyseres i dag mange tusen prøver for borrelia pr år i Norge. Serologisk analyse av borrelia hører naturlig inn under de fleste primærlaboratoriernes repertoar. En sentralisering av primæranalysene er ikke hensiktsmessig ut fra volum. Det er naturlig å opprettholde den geografiske spredningen på primærdiagnostikken og screeningdiagnostikken vi har pr i dag.

Det vil trolig være hensiktsmessig at minst et laboratorium i landets 3 sørligste helseregioner (f. eks. ved regionlaboratoriene) kan tilby både primærundersøkelser, neuroborreliose testing og supplerende testing i form av Western blot. Påvisning av agens med PCR kan likeledes være en oppgave for disse laboratoriene, men med dagens prøvevolum vil det kanskje være hensiktsmessig å foreløpig holde seg til dagens etablerte tilbud. Dyrkning er tidkrevende og ikke anbefalt som rutinemetode, men kan være til nytte i spesielle tilfeller. Hvis dette tilbudet skal etableres bør det være referanselaboratoriets oppgave

6.2 Kliniske opplysninger som bør følge rekvisisjonen

Det er få infeksjonssykdommer hvor laboratorieresultatene er så vanskelig å tolke uten kliniske opplysninger som Lyme borreliose (LB). For at rekvirenten skal få et fornuftig svar på sine innsendte prøver må følgende kliniske opplysninger følge prøven:

1. Flåttbitt, tidspunkt, evt. opplysninger om opphold i endemisk område
2. Subjektive symptomer
3. Objektive funn

4. Varighet av symptomer og tid fra observert flåttbitt (tidslinje)
5. Evt. behandling før prøvetaking

Ved anbefalte kontrollprøver fra laboratoriet pga. usikkerhet med prøveresultatet eller ved negativ primærprøve og fortsatt klinisk mistanke om LB:

6. Henvise til tidligere prøve(r)
7. Evt. gjennomført behandling
8. Endringer i symptomer

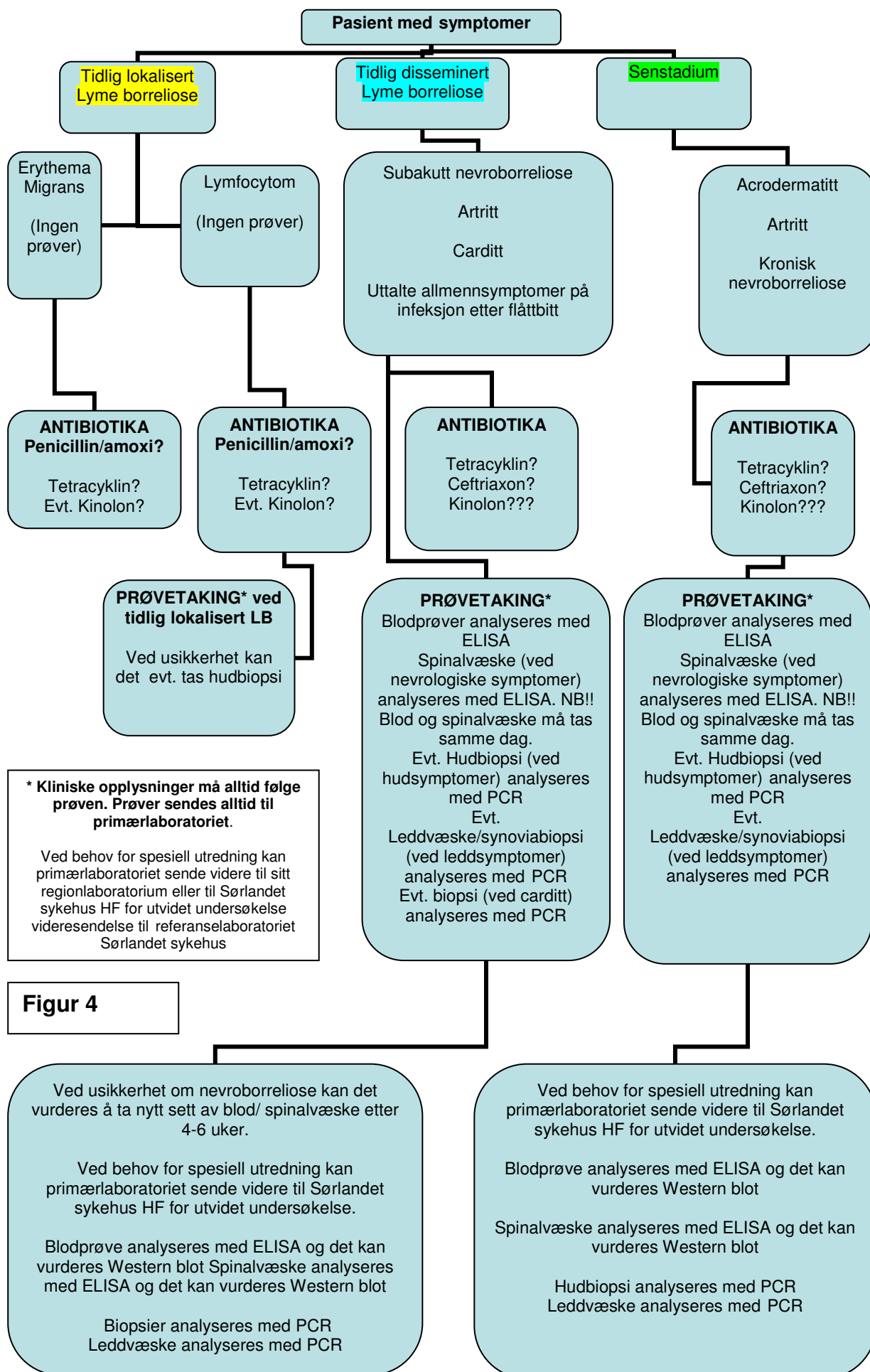
6.3 Flytskjema om diagnostikk og behandling

I det visuelle flytskjema på neste side (Fig. 4) har man sammenfattet hvordan diagnostikk og behandling av borreliose bør gjøres. Det er i det nedenstående ikke konkludert med hvilken type antibiotika som bør gis. Dette er diskutert i kapittel 8 om behandling.

Flytskjemaet er ment som en rettesnor / anbefaling for hvordan leger og annet helsepersonell skal kunne ha et helhetlig blick på hvordan hovedtyngden av borrelia-pasienter bør ivaretas.

Individuelle unntak for de anbefalinger som er gitt i diagrammet kan sannsynligvis forekomme etter en grundig vurdering av helsepersonell med stor erfaring og kompetanse.

Sørlandet sykehus har referansefunksjon på laboratoriediagnostikk og vil kunne bistå andre laboratorier der det er nødvendig og ønskelig.



7 Henvisning til spesialisthelsetjenesten

1. Primær borreliose i form av **erythema migrans** behandles vanligvis i **allmennpraksis**.

2. Disseminert sykdom faller i flere kategorier der man av didaktiske hensyn kan skille mellom "Tidlig disseminert lymeborreliose" og "Senfase":

- a) **Multiple erythema migrans** og **borrelialymfocytom** er tidlige manifestasjoner av disseminert sykdom.

Behandlingen er nesten alltid kun peroral og hvis diagnosen er klar, kan pasientene behandles i primærhelsetjenesten.

- b) **Borrelia artritt.**
Differensialdiagnoser må overveies. Pasientene har nesten alltid positiv serologi. Det er vanligst å gi peroral behandling.

Antibiotikabehandlingen kan gjennomføres i primærhelsetjenesten. Det er ofte aktuelt med spesialist-vurdering i forløpet hos de pasientene som får tilbakevendende og / eller langvarige artritt, og der man er i tvil om diagnosen.

- c) **Nevroborreliose.**
Behandlingen: Dette er i utgangspunktet en oppgave for **spesialisthelsetjenesten**. Spinalpunksjon bør alltid gjøres. Behandlingsvalg p.t. noe kontroversielt. En totalvurdering av klinisk bilde og spinalvæskefunn bør legges til grunn og det anbefales at pasienten tas hånd om av nevrolog, barnelege eller infeksjonsmedisiner.

- d) **Hjerteborreliose**
Behandlingen: Alltid en **spesialistoppgave** i samarbeid mellom kardiolog og infeksjonsmedisiner. Behandling skal aldri startes utenfor sykehus grunnet fare for komplikasjoner.

- e) **Øyeborreliose.**
Meget sjelden tilstand, varierte sykdomsbilder. Øyet er et relativt "stunt" organ immunologisk. Diagnosen kan være vanskelig å verifisere laboratiemessig i den tidlige fase da behandling bør settes inn. Dette er en spesialistoppgave. Mistanke om øyeborreliose er alltid gjenstand for en vurdering med øyelege og infeksjonsmedisiner, evt. også nevrolog involvert.

- f) **Acrodermatitis chronica atrophicans.**
Tilstanden er en sen manifestasjon. Stort sett alltid sterkt seropositiv. Sykdomsbildene kan variere noe i utseende. Overrepresentert hos kvinner. Hvis man kjenner sykdomsbildet, er diagnosen sjelden vanskelig.

Behandlingen **Allmennlege** som mener diagnosen er sikker, kan behandle dette i sin praksis med perorale midler.

8 Behandling

8.1 Behandlingspraksis i de nordiske land

Erytema Migrans (EM) er en klinisk diagnose. I de norske retningslinjene for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten er det ikke anbefalt å ta serologiprøver ved EM (1). Det anbefales å gi behandling direkte og uten opphør ut fra klinisk mistanke. Det å unnlate å gi behandling ut i fra en klinisk diagnose har i Sverige blant annet resultert i at en lege som mistenkte EM hos et barn, men avvirket behandling i påvente av serologisk svar, fikk kritikk fra myndighetene. Serologien var negativ, barnet fikk ikke behandling for EM og utviklet siden nevroborreliose (2).

De danske retningslinjene vedrørende borreliose fra 2006 (3) fremstår som relativt grundig gjennomarbeidet, dog vil noen kunne hevde at de aller nyeste arbeider ikke er tilstrekkelig innarbeidet. I deres figur 6 på side 20 (3) vedrørende EM skriver de "serologi bør som hovedregel ikke anvendes, den kliniske diagnosen er skjønnsmessig 80 % sikker". De viser til et flowchart hvor EM deles i typisk og atypisk. Ved typisk EM gis det behandling uten å ta serologi. Effekt av behandlingen tas til inntekt for at diagnosen er bekreftet. Ved atypisk utslett, men mistanke om EM, kan serologi tas. Ved positiv serologi gis behandling som for EM, ved negativ serologi er EM usannsynlig og andre diagnoser bør overveies. Varigheten av et utslett bør kartlegges i vurderingen av om negativ serologi indikerer annen årsak enn LB. Dersom ingen differensialdiagnoser er mer sannsynlig kan man forsøksvis behandle som EM. Ved behandlingseffekt er diagnosen bekreftet. Serologi er i både typiske og atypiske tilfeller av EM et diagnostisk verktøy som bør benyttes og tolkes i en klinisk sammenheng.

Obs! Man bør være klar over at det kan gå noe tid fra smitte ved flåttbitt til antistoffdannelse, se kapittelet om serologisk diagnostikk.

I forhold til neuroborreliose, artritt og ACA (Acrodermatitis Chronica Atrophicans) anbefales i Danmark supplerende undersøkelser før behandling. Da supplerende undersøkelser ikke er tilstrekkelig sensitive kan det imidlertid også ved negative supplerende prøver være indikasjon for behandling, hvis differensialdiagnoser finnes mindre sannsynlig; se figur 7,8 og 9 på s 20-21 i de Danske retningslinjene (3).

Svenskene er klare på at serologiske tester ikke er indisert ved EM, heller ikke ved multippel EM, EM med feber eller mistanke om borrelielymfocytom. Se side 13 og 14 i de nye svenske anbefalingene (4,5).

Felles anbefalinger i de Skandinaviske land:

Serologi:

Både danske og svenske anbefalinger (3,4,5) konkluderer også med

1. Det skal ikke tas serologi etter flåttbitt uten symptomer

2. Det skal ikke tas serologi ved diffuse sykdomsbilder der man ikke mistenker borreliose, da prøvene her kan være diagnostisk villedende (for lav prediktiv verdi). Se tabell 7, side 18 i de danske anbefalingene (3).
3. Det anbefales ikke å følge opp behandling med kontrollserologi, da både IgG og IgM kan bestå lang tid etter infeksjon. Se Danske retningslinjer side 18. (3).

Antibiotikaprofylakse etter flåttbitt:

1. Resultat ved profylaktisk behandling med engangsdose doksycyklin <72 t etter flåttbitt i hyperendemisk område ga NNT ("Number needed to Treat") 36 for å unngå ett tilfelle av EM. (Det vil si at man må behandle 36 pasienter profylaktisk for å forebygge ett tilfelle av EM). Da forekomsten anses som mindre i Norge / Danmark, bivirkningene var relativt omfattende og EM betraktes som en ufarlig, kurerbar sykdom, anbefales ikke den antibiotikaprofylaksen hos asymptotiske pasienter. (3)
2. Profylaktisk 10 dagers antibiotikabehandling til asymptotiske pasienter etter flåttbitt ga NNT 83 for å unngå 1 tilfelle av borreliose. Mye bivirkninger. (3)
3. Forsøkene er gjort i høyendemiske områder og sammenlignet med forekomst av borreliose i Sverige er det gjort sammenligning som gir NNT på > 200 og slik profylakse anbefales ikke (5)

Det er stor grad av konsensus i de danske og svenske retningslinjene om at antibiotikaprofylakse ikke er å anbefale. I vurderingene om vaksinasjon eller posteksposisjonell profylakse skal anbefales, har man beregnet hvor mange som må få vaksine / profylakse for å unngå ett enkelt tilfelle med EM i befolkningen. I denne type vurderinger vil konst-nytte vurderinger ofte ligge til grunn.

Referanser:

- 1: *Nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten, oktober 2008, IS-1593*
- 2: *Klage på lege i Sverige som ikke behandlet EM som klinisk diagnose: Lakartidningen, 2006; 103(20): 1626*
- 3: *Dessau et.al: Lyme borreliose, Klinikk, diagnostikk og behandling, april 2006*
- 4: *Lakemedelsbehandling av borreliainfeksjon – ny rekommendation. Information från lekemedelverket 4:2009*
- 5: *Lakemedelsbehandling av borreliainfeksjon – bakgrunnsdokumentation. Information från lekemedelverket 4:2009*
6. *Nadelman R:B. Prophylaxis og single-dose doxycyclin for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. N. Engl. J. Med 2001; 345: 79-84*

8.2 Terapipraksis i Norge og de Nordiske land med anbefalinger (alternativ 1)

I denne sammenligningen er de anbefalinger som eksisterer i de ulike land vurdert mot hverandre for å identifisere ulikheter og fellestrekk. Man har sett på norske (N), danske (D) og svenske retningslinjer (S) som foreligger, samt kapitlet i legemiddelhandboka forfattet av Per Bjark (PB) i tillegg til innlegg fra Unn Ljøstad (UL). Evidensgradering er tatt med der dette er angitt (A, B, C eller D). Det er videre anført kommentarer fra noen av representantene i gruppen som illustrerer at det er uenighet om hva som bør være førstevalget.

1a. Ukomplisert erytema migrans (EM)

N: Fenoxymethylpenicillin (PcV) 1,3 g/2 MIE x3 i 10-14 døgner (B)
S: Fenoxymethylpenicillin 1g/1,5 MIE x3 i 10 døgner (B)
DK: Fenoxymethylpenicillin 1g/1,5 MIE x3 i 10 døgner
PB: Doksycyklin 200mgx1/100 mg x2 14 døgner
eller amoxicillin 500 mg x 3 14 døgner

1a. Ukomplisert EM hos barn

Her er angitt PcV i barnedose N, S og DK. PB anbefaler amoxicillin.

1b. Ukomplisert EM hos gravide

N: 1,3 g PcV x4,
S: 2g PcV x3,
DK: ingen egen,
PB: Amoxicillin 500 mg x3, *dobbel* dose i 2. og 3. trimester

1.c Ukomplisert EM, ved penicillinallergi:

N: Doksycyklin 200 mg x1 i 10-14 døgner (A)
S: Doksycyklin 100 mg x2 i 10 døgner (A)
DK: Doksycyklin 200 mg 1. døgner, deretter 100 mg x1 10 døgner (12 års aldersgrense)

1.d Ukomplisert EM, ved penicillinallergi, barn:

N: Azitromycin mikstur 20 mg/kg x 1 1. døgner, + 10 mg/kg x 1 døgner 2-5 (A)
S: Azitromycin 10 mg/kg x1 1. døgner, + 5 mg/kg x1 døgner 2-5 (B)
DK: Cefuroximaxetil 30 mg/kg/døgner 10 døgner
PB: <8 år: Azitromycin 10 mg/kg x 1 1. døgner, + 5 mg/kg x 1 døgner 2-5
8-12år : Doksycyklin 4mg/kg 8 døgner

1.e Ukomplisert EM, ved penicillinallergi, gravide:

N: Doksycyklin 1. trimester, Erytromycin i 2. og 3. trimester
S: Doksycyklin 100 mg x 2, 10 dager 1. trimester,

Azitromycin 500 mg x 1, 1. døgn + 250 mg x 1 døgn 2-5 2. og 3. trimester
DK: Cefuroximaxetil 500 mg x 2 10 døgn

Kommentar: Samme enighet om PcV som førstevalg også til barn N, S, DK. PB anbefaler amoxicillin. For pc-allergikere bred enighet om doksycyklin. For allergiske barn er 1. valg endret i N og S fra tidligere erytromycin til nå azitromycin. Som PB bemerker *kan* doksycyklin brukes til barn fra 8 års alder. Gravide kan bruke doksycyklin 1. trimester. Det er mulig at azitromycin har bedre dokumentasjon enn erytromycin, *men som ved førstevalget og økt dose av penicillin (dobbel dose eller x 4) er det lite forskning på gravide med borreliose.*

2. Multippel EM

Det er bred enighet om at dette skal tolkes som disseminert sykdom
N, S, DK og PB har alle Doksycyklin 200 mg x1 (eller 100 mg x2) i 14 dager (B)
N, S, PB Barn: < 8 år/25 kg: Amoksicillin 15 mg/kg x 3 i 14 dager
>8 år/25 kg: Doksycyclin 4 mg/kg x 1 i 14 dager

S anbefaler det samme ved EM med feber samt til barn med feber eller EM i hode-halsregion. PB kommenter også tilsvarende anbefaling ved EM med feber pga evt. koinfeksjon. DK anbefaler PcV til barn og gravide med multippel EM.
(Gravide: N: Amoxicillin 500 mg x 3 14 døgn S: Ceftriaxon 2 g x1 i.v 10 døgn)

3. Borrelialymfocytom

Har anvist samme behandling som multiple EM i N og PB. For S er det også samme (C), men med PcV som alternativ ved graviditet (1g x 3 14 døgn)

4. Borreliaartritt

N, PB: Doksycyklin 200 mg x1 3 uker S: 2 uker (B)
Barn tilsvarende multiple EM for N, S og PB.

5. Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA)

N, PB: Som ved borreliaartritt. (B)
S: Som N og varighet 3 uker, men med PcV som alternativ for gravide. (C)

6. Karditt:

N: Ikke angitt terapianbefaling
DK: Angir som nevroboreliose
S og PB: Ceftriaxon i.v. 2g x1 i 14 døgn (C)
Doksycyklin 200 mg x1 14 døgn (C)

7. Nevroboreliose:

N: Ikke angitt terapianbefaling (gjelder primærhelsetjenesten)
S: Doksycyklin 200 mg x1 14 døgn (A) eller 200 mg x 2 10 døgn (B)
Ceftriaxon 2 g x1 i.v. 14 døgn (A)

- DK: PcG i.v. 5 MIE x4 10 døgn som 1. valg, alternativer:
Ceftriaxon 2 g x1 i.v. 10 døgn
Cefotaxim i.v. 2 g x3 10 døgn
(Angir at man etter innledende behandling kan fortsette p.o. doksycyklin)
- PB: Som alle over, men anbefaler å trekke behandlingstid inntil det dobbelte.
- UL: Ved nevroborreliose har det vært vist behandlingseffekt av IV penicillin, IV ceftriaxon, IV cefotaxime og oral doksycyklin²²⁻²⁴. Oral doksycyklin har vist like god effekt som IV ceftriaxon ved tidlig nevroborreliose²⁵. Behandlingseffekt av metronidazol, trimetoprim-sulfa, fluconazole, isoniazid eller kombinasjon av antibiotika og steroider er ikke dokumentert.

De fleste europeiske behandlingsstudier bruker 10-14 dagers behandling, og effekt av behandling utover tre uker er ikke sikkert vist^{26;27}.

Anbefaling

Tidlig nevroborreliose

14 dagers behandling med oral doksycyklin (200 mg x 1), IV ceftriaxon (2g x 1), IV Penicillin (5 mill IE x 4) eller IV cefotaxime (2g X 3) (Nivå 2a).

Ved symptomer fra sentralnervesystemet anbefales IV ceftriaxon (nivå 4)

Sen nevroborreliose

Tre ukers behandling med oral doksycyklin (200 mg x 1) eller IV ceftriaxon (2g x 1) (nivå 4). Ved symptomer fra sentralnervesystemet anbefales IV ceftriaxon (2g x 1) (nivå 4)

Barn med nevroborreliose

Som hos voksne, men dosene bør tilpasses vekt. Doksycyklin er kontraindisert ved alder < 8 år.

Referanser 8.2

N: Nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten, oktober 2008, IS-1593

S: Lakemedelsbehandling av borreliainfektion – ny rekommendation. Information från lekemedelverket 4:2009 og Lakemedelsbehandling av borreliainfektion – bakgrunnsdokumentation. Information från lekemedelverket 4:2009

DK: Dessau et.al: Lyme borreliose, Klinikk, diagnostikk og behandling, april 2006

22. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. J.Neurol. 1989;**236**:464-9.

23. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis--randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet. 1988;**1**:1191-4.

24. Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sorgel F, Einhaupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. J.Infect.Dis. 1991;**163**:311-8.

25. Ljostad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg A, Mygland A. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008;**20**:06
- 26 Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkaranta A, Nyman D, Granlund H, Carlsson SA, Seppala I, Valtonen V, Viljanen M. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 2007;**26**:571-81.
27. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, Franklin M, Hilton E, Bryant GL, Agger WA, Maladorno D. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien.Klin.Wochenschr.* 2005;**117**:393-7.

8.3 Alternative forslag til terapianbefalinger (alternativ 2)

Anbefalingene, som presenteres i tabell 5-7, er basert på EU's nylig oppdaterte retningslinjer og på eksisterende norske anbefalinger som er publisert i Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, siste utgave 2007 (2) forfattet av Per Bjark. I tillegg er de skandinaviske, tyske og europeiske retningslinjer vurdert og kommentert.

EU's egne retningslinjer, utgitt av EUCALB, European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis, er godt dokumenterte retningslinjer som eksisterer i Europa i dag (3). De fremste eksperter fra en rekke europeiske land står bak disse retningslinjene. Retningslinjene er oppdatert så sent som i august 2009. Forslag til behandlingsregimer, presentert i tabellene 5-7, i neste avsnitt er basert på EUCALBs retningslinjer. Disse er etter justert til norske forhold. Cefuroxim-axetil tabletter som er oppført som alternativ behandling i EUCALBs retningslinjer, er ikke registrert i Norge og er derfor ikke tatt med. Dette er ikke noe stort problem fordi dokumentasjonen på de valgte preparater er bedre og de anses som mer potente. I dette alternativet er det foreslått noe lenger behandling der tilstanden avviker fra det vanlige.

Forslag til kriterier der man kan behandle lenger enn standard anbefaling:

- a. Ved mer utbredte symptomer enn de som er mest vanlig
- b. Dersom pasienten har hatt langvarige symptomer før behandlingen startes opp.
- c. Personer over 50 år.

Følgende vurderinger er lagt til grunn for disse anbefalinger om antibiotikaterapi:

1. Personlige erfaringer og diskusjon mellom to av arbeidsgruppens medlemmer, begge spesialister i infeksjonsmedisin.
2. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2007; 38-41 (1).
3. EU's retningslinjer, oppdatert i august 2009: 2009 EUCALB - European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (2).

4. Diskusjon med Professor Franc Strle, Department of Infectious Diseases, University Medical Center Ljubljana, Slovenia, en av forfatterne av EUCALB's retningslinjer, samt innsyn i en ny publikasjon der han er medforfatter: "Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe". (Denne er ennå ikke publisert og kan derfor ikke tas med i referanselisten).

I flere svenske publikasjoner argumenteres det for at lang behandling ikke er nødvendig. De angir 10 dager ved erythema migrans. For en bakterie som er fakultativ (kan endre tilstand) intracellulær og som kan gi kroniske tilstander, er det viktig ikke å gi for kort behandling.

Det må til slutt presiseres at det er symptomene som må legges til grunn i vurderingen om det skal startes behandling. I tidlig fase, som ved erythema migrans, vil flertallet ha negativ serologi. Det er viktig å starte behandling tidlig. Dersom det kliniske bildet passer med borreliose skal behandling startes uten å vente på diagnostiske svar.

8.4 Kommentar til danske og tyske retningslinjer (3,4,5):

Man er kjent med at enkelte utenlandske sentre benytter meget langvarig behandling, samt doser og kombinasjoner som ikke så langt har vunnet innpass i nasjonale eller internasjonale behandlingsanbefalinger. Dokumentasjon for nødvendighet av slike behandlingsregimer savnes.

Unntaksvis kan noen borreliamanifestasjoner kreve meget lang behandling. Det er kjent fra en kasuistisk publikasjon av knutet vaskulitisk borreliose i hjernen (6). Det synes også som påvisning av såkalte cystiske persistensformer av *B. burgdorferi* ("round body forms") i vev kan endre vårt syn på behandlingen. Her kreves mer forskning. Betydning for bestående kliniske symptomer, behandlingsvalg og varighet er ennå ikke avklart. Bruk av såkalt cysteaktive midler på utvalgte pasienter bør stadig sees på som utprøvende behandling som bør reserveres fagmiljø som har betydelig erfaring med Lyme borreliose. Man må erindre at polynevropati kan være en plagsom bivirkning av nitroimidazoler, som ytterligere kompliserer vurderingen av nevroborreliose med perifere nevropatisymptomer og muligens kan forsterke sekveler. Her er kunnskapen ennå mangelfull og praksis må være varsom, samtidig som man oppmerksomt følger med på det forskningen tilfører av ny, vitenskapelig fundert viten.

Påvisning av borreliaspesifikke sirkulerende immunkomplekser ble benyttet i begrenset utstrekning i USA tidlig på 1990-tallet. Metode og funn er beskrevet i velrenommerede tidsskrifter. De opprinnelige arbeider var fokusert på immunkomplekspåvisning i tidlig fase, før frie antistoffer kunne dokumenteres. Dette har klinisk hatt liten praktisk betydning og metoden ble derfor forlatt. Senere er immunkompleksanalyser, etter tidligere beskrevne metodikk, tatt opp ved enkelte behandlingssteder. Erfaring fra Sykehuset i Vestfold (foreløpig kun to presentasjoner ved den internasjonale konferanse om Lyme borreliose i Irvine, ca. 2008, samt to arbeider under forberedelse for publikasjon i egnet tidsskrift) tyder på at sirkulerende immunkomplekser kan være en aktivitetsmarkør.

Ved såkalt muskuloskeletal borreliose, ofte preget av artralgi og myalgi, med høye antistoffnivåer og solid forekomst av immunkomplekser, ser man at disse ved

vellykket behandling over tid faller, ofte pent korresponderende med bedring av symptomer. Det kan ut fra disse observasjoner være holdepunkter for at ekstremt langvarig behandling ikke er nødvendig og at bestående symptomer ikke nødvendigvis tilsier behov for behandling til symptomer er opphørt.

Under enhver omstendighet vurderer man enkelte behandlingsregimer som praktiseres, bl.a. i Augsburg, Tyskland, som betenkelige og ikke dokumentert berettiget ut i fra den foreliggende dokumentasjon.

Immunkompleksstudier knyttet til vurdering av behandlingsvalg og behandlingsresultater synes å være et felt for videre forskning og utvikling.

Borrelia burgdorferi som fakultativ intracellulær patogen er et forhold som kan ha betydning for valg av middel og for behandlingssvikt. Generelt er det liten oppmerksomhet omkring dette tema i klinisk medisin. Tydelig er det at noen behandlingsanbefalinger ser bort fra ønskelighet av kombinert intra- og ekstracellulær effekt av de midler man benytter i borreliabehandling. Også på dette område er det behov for ny, solid forskningsbasert kunnskap.

Det er et problem ved en del anbefalinger i dag at man ikke har og ikke kan få solide randomiserte undersøkelser å støtte seg til for alle kliniske varianter av multisystemsykdommen Lyme borreliose. Leger som har erfaring med Lyme borreliose ser at eldre pasienter ofte er mye vanskeligere å behandle enn barn og unge voksne. Det betyr at man må åpne for behandlingsvalg som kun er erfaringsbaserte på en del "nisjeproblemer", samtidig som de fleste pasienter vil være vel tjent med allment aksepterte prinsipper for diagnostikk og behandling.

REFERANSER 8.3 og 8.4

- 1 Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2007; 38-41.
- 2 EUCLALB - European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis. Treatment of Lyme Borreliosis. 2009.
http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=44&Itemid=74
- 3 Den danske Lægehåndbogen.
<http://www.laeghaandbogen.dk/default.aspx?menu=2411&submenu=2435&document=1766>
- 4 Borreliose Centrum Blankenburg. (<http://www.b-c-bl.de/index.php?id=108&L=1>)
- 5 Advanced topics in Lyme disease diagnostic hint and treatment. Guidelines for Lyme and other tick borne illnesses. JJ Burrascano (ed). International Lyme and Associated Diseases Society. 16. Edition. 2008.
- 6 Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. Brain 1996, 119; 2143-54.

Tabell 5. *Erythema migrans, multiple erythema migrans og borrelialymfocytom*¹

Antibiotika	Dose	Administra- sjon	Behandling slengde	Alternativ behandlings- lengde
Doxycyclin ²	100 mg x 2	oral	14 dager	21 dager ⁵
Amoxicillin	0.5 g – 1 g x 3	oral	14 dager	21 dager ⁵
Azitromycin ³	1 g første dag, 500 mg x 1 i 4 dager	oral	5 dager	
Penicillin V ⁴	1 - 1.5 mill. x 3 – 4 Barn: 33 – 66 mg/kg/dg i 3 - 4 doser	oral	14 dager	21 dager ⁵

¹Behandling for borrelialymfocytom er den samme som for erythema migrans (azitromycin anbefales ikke), men forlenget behandling i 21-30 dager bør gis.

²Doxycyclin gis ikke til gravide, ammende eller barn < 8 år.

³Azitromycin er alternativ behandling til gravide, ammende og barn < 8 år som er allergiske for penicillin.

⁴Penicillin V er førstevalg til gravide, ammende og barn < 8 år.

⁵21 dagers behandling bør vurderes til pasienter med kraftigere allmennsymptomer, dersom langvarige symptomer før oppstart av behandling eller alder >50 år.

Tabell 6. *Nevroborreliose*

Antibiotika	Dose	Administr a-sjon	Behandlings- lengde	Alternativ behandlings-lengde
Ceftriaxon	2g	iv	14 – 21 dager ³	22 – 30 dager ³
Doxycyclin ¹	100 mg x 2	oral	14 – 21 dager ³	22 – 30 dager ³
Penicillin G ²	3 - 5 mill. x 4 Barn 33 – 66 g/kg/dg i 4 doser	iv	14 – 21 dager ³	22 – 30 dager ³

¹Doxycyclin gis ikke til gravide, ammende og barn < 8 år.

²Penicillin G er førstevalg til gravide, ammende og barn < 8 år.

³Ved tidlig nevroborreliose, kort sykehistorie og hos barn og unge kan serøs meningitt og Bannwarthsyndrom behandles i 2 uker. Behandling i 3 – 4 uker vurderes til pasienter med kraftigere allmennsymptomer, dersom langvarige symptomer før oppstart av behandling eller alder >50 år.

Tabell 7. *Borrelia-artritt¹ (akutt/kronisk), Kardial borreliose² Acrodermatitis chronica atrophicans*

Antibiotika	Dose	Administrasjon	Behandlingslengde	Alternativ behandlingslengde
Doxycyclin ³	100 mg x 2	oral	21 dager	22 – 30 dager ⁴
Amoxicillin	0,5 – 1 g x 3	oral	21 dager	22 – 30 dager ⁴
Ceftriaxon	2 g	iv	21 dager	22 – 30 dager ⁴

¹Borrelia-artritt bør behandles i 30 dager.

²Kardial borreliose bør initialt alltid behandles i sykehus under monitorering pga risiko for atrio-ventrikulært blokk og ventrikulære arrytmier.

³Doxycyclin gis ikke til gravide, ammende og barn < 8 år.

⁴Behandling i opptil 30 dager vurderes til pasienter med kraftigere allmennsymptomer, dersom langvarige symptomer før oppstart av behandling eller alder > 50 år.

8.5 Valg av preparat i primærbehandlingen av EM

Det er i løpet av arbeidet kommet frem synspunkter fra ulike medlemmer i arbeidsgruppen som gjør det vanskelig å gi noen helt klare og entydige anbefalinger for hva som bør være førstevalg i behandlingen av EM i allmennpraksis. Dette gjenspeiles i de kommentarene som er kommet inn og er videre uttrykt i ulike publikasjoner som benyttes som referanse for allmennleger når de foretar terapivalg. Noen argumenter er nevnt under.

Det er ikke konsensus i arbeidsgruppen om hva som bør være førstevalg ved behandlingen av EM.

Det er mange og gode argumenter og tilsvarende gode referanser som er fremført fra begge hold. Begge åpner for at det andre perspektivet kan gjelde ved enkelte særlige situasjoner.

Argumentene som taler for Penicillin som førstevalg henviser til Retningslinjene for antibiotikabehandling i primærhelsetjenesten, utgitt av Helsedirektoratet, som nylig er laget og som har et allmennmedisinsk perspektiv. Ved tegn til mer alvorlig borreliainfeksjon er det i retningslinjene lav terskel for å henvise til relevant spesialist. Disse retningslinjer er utarbeidet i samråd med spesialist i infeksjonsmedisin og gjennom anerkjent prosess og metode. Slik vist i oversikt tidligere i rapporten er dette syn i samsvar med praksis ellers i Norden.

Det er dessuten bekymring fra mikrobiologisk hold om å anbefale for bredspektret antibiotika til EM. Argumentene for PcV er at det er lite toksisk, det kan brukes på barn og har mindre innvirkninger på normalfloraen enn amoxicillin og doksycyklin.

De som argumenter for et mer bredspektert preparat enn penicillin som førstevalg / likestilt preparat viser til svært ferske retningslinjer i EU og blant annet til undersøkelser / overveielser gjort på Åland av Wahlberg og Nyman. Det hevdes at Penicillin kan gi falsk trygghet. (Ref: Wahlberg P, Nyman D. Penicillin V-behandling vid erythema migrans kan ge falsk säkerhet. *Läkartidningen* 2006; 103: 668.)

Et hovedargument for å gi et bredspektret antibiotika over noe lengre tid er at en slik behandling kan hindre utvikling av disseminert sykdom og senstadier hos noen pasienter. Ved å gi et bredspektert antibiotika i tidlig fase av sykdommen til flere pasienter kan et mer alvorlig forløp for en del pasienter unngås er et hovedargument. Kunnskap om bakteriens livssyklus og dens fakultative evne er forhold som taler for et mer bredspektret og potent antibiotika. Arbeidet fra Wahlberg / Nyman er imidlertid noe kontroversielt og de teoretiske overveielsene som presenteres har angivelig ikke ført til at man har endret anbefalingene i de nyeste svenske retningslinjene. (Ref *Läkemedelsbehandling av borreliainfektion – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket*)

Det er ikke kjent om det er utført beregninger eller anslag på hvilke fordeler det vil være om man skiftet til doksycyklin som førstevalg i forhold til hvilke uheldige virkninger det kan tenkes å ha i forhold til utvikling av antibiotikaresistens i populasjonen. Det er også spørsmål om hvor stor er terapivikten for penicillin gitt som primærbehandling ved EM reelt sett er i forhold til de uønskede virkningene en overgang til et bredspektret antibiotika kan tenkes å medføre i form av økte legemiddelbiveringer og endrede resistensmønstre i befolkningen.

Det er likevel mulig at den uenigheten som er presentert ikke er så stor når det kommer til stykket. De aller fleste som behandles for EM i allmennpraksis, blir helt friske, mens det er de som *ikke* er blitt friske som sees ved infeksjonsmedisinske poliklinikker. Noe av uenigheten kan derfor også dreie seg om en "prevalensforvirring" for spesialisthelsetjenesten vs allmennlegen, noe som også er kjent fra mange andre områder. Uenigheten og hele bakgrunnen for at arbeidsgruppen ble nedsatt, viser på mange måter også sykdommens kompleksitet.

Innenfor den ramme som er gitt for rapporten er det ikke mulig å gi noen endelig anbefaling om terapivalg ved EM som ville fått tilsutning i gruppen. Dette spørsmålet er imidlertid av sentral betydning for mange, både pasienter, leger, publikum og helsemyndigheter. En tydelig retningslinje på dette området synes nødvendig da uklarhet kan skape usikkerhet i befolkningen.

Anbefaling:

Det anbefales derfor at det snarlig settes ned en gruppe som innen en kort tidsfrist får i oppdrag å utarbeide klart definerte anbefalinger med hovedvekt å komme til konsensus om hvilke antibiotika som skal anbefales gitt som førstevalg ved EM.

9 "Kronisk borreliose"

9.1 Problemkompleks

På forsommeren 2009 var det en del pasienthistorier som var fremme i media der det ble beskrevet tildels store lidelser som man hevdet var forårsaket av aktiv Lyme borreliose. Det ble hevdet at behandlingen som var gitt ikke har vært tilfredsstillende. Dette har resultert i at mange reiser til utlandet for å skaffe den hjelp de mener fungerer best. Mange av disse opplever avmakt i forhold til den norske helsetjenesten.

Noen pasienter opplever at vurderingene gjort av behandlingsapparatet virker tilfeldige og at diagnostikk og terapi ikke er tilpasset den sykdomstilstand de har. Mange av disse har en oppfatning av at de har en pågående aktiv infeksjon, men opplever å bli møtt med mistro og mistenkeliggjøring når de kontakter helsetjenesten. Mange hevder at de ikke har fått korrekt diagnose og adekvat behandling tide. Det bør kartlegges grundigere hvilke tiltak som kan gjøres før å bedre forholdene for denne pasientgruppen.

Som nevnt tidligere i denne rapporten er det en rekke forhold ved Borrelia-sykdommen generelt som er uavklart og som man i dag ikke har god nok kunnskap om. Dette gjelder blant annet betydningen av bakteriens evne til å danne cysteformer og i hvilken grad denne formen kan være refraktær til standard antibiotikaterapi. En mulig reaktivering av spiroketen under ulike forutsetninger og hvilke kliniske implikasjoner dette kan ha, er forhold som i fremtiden kan endre dagens terapianbefalinger. Symptomkompleksiteten for en del av pasientene med en mulig kronisk infeksjon kan i en del tilfeller minne om en ME / CFE – lignende tilstand evt. en demyeliniserende sykdom. Andre diagnostiske metoder er også nevnt, blant annet ulike typer direkte mikroskopi (ref. Laane et. al., Biolog, april 09). Ny kunnskap om ulike sykdomsmarkører som blant annet sirkulerende immunkomplekser kan også ved utvidet forskning muligens endre eksisterende behandlingsprotokoller. De ulike typer protokoller vil i en del tilfeller også kunne influeres av hvilket syn man velger å innta når det gjelder bakterien egenskaper og mulige evne til å være aktiv over lengre tid. Langvarig antibiotikabehandling er i dag ikke en etablert behandlingsform. Men dersom man skulle behandle utfra noen av de teoriene som er lansert, kan langvarig behandling bli et alternativ for utvalgte pasienter. Dette er imidlertid forhold som ikke er helt avklart, men som studeres i forskningsfronten i dag.

Spørsmålet er også i hvor stor utstrekning man skal "våge" å bevege seg utover vedtatte og etablerte behandlingsprotokoller i tilfeller der det er berettiget mistanke om dårlig klinisk effekt. I den medisinske historie har det vært tallrike eksempler på at etablerte medisinske sannheter ikke er evigvarende. Dette kan også være tilfelle ved Lyme borreliose.

I den medisinske verden etableres ny viten og sannheter gjennom forskningsbasert kunnskapsoppsummeringer. Imidlertid er en god del av den etablerte medisinske praksis som i dag utøves ikke like sterkt forskningsbasert som mange kanskje vil kunne hevde. En rekke behandlinger / terapiformer er etablert på grunn av langvarig praksis og tradisjon basert på observert klinisk effekt over mange år.

En åpen holdning i forhold til at det i dag sannsynligvis er mye vi ikke vet om Lyme borreliose vil sannsynligvis være en styrke i det videre arbeidet, ikke minst overfor de pasienter som muligens kan ha en tilstand som i ettertid kan vise seg å være oversett eller mangelfullt ivaretatt av den etablerte helsetjenesten.

En verdig ivaretagelse av de pasientene som i dag mener de er kronisk borrelia-syke burde være selvsagt, men mange av disse oppfatter ikke virkeligheten slik. Dette er forhold som bør taes på alvor og som man bør vurdere å gå videre med utover det som har vært tatt opp i denne rapporten. Innen den frist som er satt for denne arbeidsgruppen har det ikke vært mulig å gå fullt inn i dybden i disse spørsmål.

9.2 Behandling av "kronisk borreliose" i andre land

Begrepet "kronisk borreliose" er omtalt i flere lands retningslinjer og også omtalt i mange oversiktsartikler om temaet. Noen skiller mellom kronisk objektiv borreliose og kronisk borreliose der det ikke med dagens metodikk er mulig å påvise aktiv infeksjon. Det er denne siste pasientgruppen der de største utfordringene er i dag. Ingen av de retningslinjene som er vist under har anbefalinger om behandling av denne type kronisk, langvarig sykdom.

1) Danske retningslinjer

Dessau RB et al angir i Danske retningslinjer av 2006 vedrørende Post Lyme syndrom:

"Hos patienter behandlet for Lyme borreliose ses langt overvejende fuld restitution (ref 60-62 i Danske retningslinjer). Forekomst af tilbagefald med behov for gentagne antibiotikakure er tvivlsom. Efter relevant behandling klager nogle få patienter over vedvarende subjektive symptomer især muskulo-skeletale smerter og træthed – et syndrom der i litteraturen refereres til som "post Lyme syndrom". Der er ingen evidens for aktiv persisterende infektion, og disse patienter skal behandles symptomatisk. Der er ingen holdepunkter for, at yderligere evt. langvarig antibiotika behandling har effekt (63) hos patienter med "post Lyme syndrom". Tværtimod kan en sådan behandling have fatale følger(64-68), og fastholde patienten i en fejldiagnose. Diskussioner om behandlingssvigt efter velgennemført standardbehandling tilbagevises af et studie publiceret i 2001(66), hvor massiv antibiotisk behandling ikke havde bedre effekt end placebo på langtidsgener hos patienter med veldokumenteret borrelia infektion og forudgående relevant behandling"

2) Norsk legemiddelhåndbok (v/Per Bjark)

"Tidlig nevroborreliose som serøs meningitt og Bannwarthsyndrom kan behandles i 2 uker om man får pasienten raskt til behandling. Erfaringsbasert foretrekker mange å la en behandling med et betalaktamantibiotikum etterfølges av et middel som har annen virkemekanisme, f.eks. doksycyklin (200 mg daglig i 2 uker). Langvarig sykdom kan kreve minst 4 ukers behandling (unntaksvis meget

lenger). Nevroborreliose med lang varighet bør vurderes av spesialist med erfaring i behandling av Lyme borreliose. (...) Kombinasjoner av antimikrobielle midler og ekstremt lang behandlingsvarighet er generelt svakt dokumentert. Det foreligger kasuistiske meddelelser hvor behandlingsvarigheten har vært meget lang, og forskjellige opplegg med «pulsterapi» har vært benyttet. Hos pasienter med sannsynlig behandlingssvikt har ny og forlenget behandling av og til gitt resultater klinisk og med en viss laboratiemessig støtte ved langsomt fallende antistoffnivå. Det anbefales å henvise til behandlingssteder med betydelig erfaring ved spesielle problemer. Prognosen er normalt god ved adekvat behandling. Ved sent diagnostisert nevrologisk sykdom er helbredelse ikke alltid mulig. Acrodermatitis chronica atrophicans vil vanligvis etterlate varige hudforandringer. Noen tilfeller av borreliaartritt synes også å medføre varige leddbesvær. Ny behandling, ev. spesielt langvarig, bør drøftes med spesialist. Cystiske persistensformer av mikroben forekommer under forskjellige forhold. Betydning for bestående kliniske symptomer, behandlingsvalg og -varighet er ennå ikke avklart. Bruk av metronidazol på utvalgte pasienter er en utprøvende behandlingsform som foreløpig bør reserveres leger som har betydelig behandlingserfaring. (Et slikt middel brukes enten sekvensielt med et annet egnet antibiotikum eller i kombinasjon, men komparative og kontrollerte studier er en mangel)."

3) Svenske anbefalinger – Bakgrunnsdokument (v / Stiernstedt og Karlsson)

"Vid rekommenderad behandling till patienter med säkerställd borreliainfektion är terapivikt mycket ovanligt. I de fall när man givit penicillin till patienter med erythema migrans som dessutom haft symtom på nervsmärtor och huvudvärk kan detta givetvis ge terapivikt. Penicillin per os är inte tillräcklig behandling i dessa fall utan behandling med doxycyklin per os, ceftriaxon eller PcG måste ges. Kronisk sjukdom, i betydelsen infektion som pågår under månader till år, förekommer vid manifestationer som till exempel neuroborrelios, artrit och akrodermatit. Även hos dessa patientgrupper ger antibiotikabehandling under två till tre veckor mycket god symtomlindring och sjukdomens fortsatta förlopp stoppas upp.

Behövs långvarig antibiotikabehandling av borreliainfektion?

Mot bakgrund av enstaka fall av terapivikt och kvarstående restsymtom har sjukdomsbegreppet kronisk borreliainfektion ("Chronic Lyme Disease") beskrivits och anammats av en del läkare och patienter både i USA och i Europa sedan 1990-talet. Långvarig behandling med antibiotika intravenöst och/eller peroralt har börjat användas. Detta synsätt har fått ökad spridning och speciella kliniker där långvarig antibiotikabehandling ges eller initieras har uppstått. Borreliapiroketen har jämförts med andra mikroorganismer till exempel mykobakterier där långvarig behandling ges. En jämförelse av behandling av andra spiroketorsakade infektionssjukdomar är mer logisk. Som exempel är standardbehandling vid syfilis antibiotikabehandling under två till fyra veckor (16). Som stöd för långvarig behandling har hänvisats till enstaka studier som visat cystformer av borrelia hos patienter och fallbeskrivningar där man kunnat odla fram spiroketer hos patienter efter behandling (17,18). Det finns även några få publikationer där man sett symtomförbättring efter långvarig antibiotikabehandling hos fall med ospecifik sjukdomsbild och utan kontrollmaterial (19). Dessa och liknade studier har tagits till intäkt för att antibiotikabehandling under två till tre veckor är otillräckligt vid borreliainfektion. Den kliniska betydelsen av enstaka rapporter är svårvärderad och måste ställas i relation till kontrollerade studier med väl karakteriserade patientmaterial. Några kontrollerade studier med väldokumenterade patientfall, som motiverar långvarig antibiotikabehandling har inte publicerats.

Studier angående långtidsbehandling

Det finns fyra kontrollerade studier från USA, som beskriver långvarig antibiotikabehandling vid kvarstående symtom efter behandlad borreliainfektion, så kallad post-Lyme disease syndrom. I tre av dessa fann man ingen skillnad i behandlingsgruppen jämfört med kontrollgruppen. I en av studierna påvisades minskad trötthet i behandlingsgruppen, men kognitiva symtom påverkades inte (20–23). I en finsk placebokontrollerad studie såg man inget ytterligare värde av att förlänga antibiotikabehandlingen utöver tre veckor vid spridd borreliainfektion (24)". (S s 31)

4) I bakgrunnsdokumentet for de svenske anbefalingene er det ytterligere

synspunkter på dette forfattet av Dag Nyman:

"...antibiotikabehandling ges vid en konstaterad eller med hög sannolikhet misstänkt infektion. Persisterande symtom är i regel inte någon indikation för upprepad eller förlängd behandling (28,29). Vid kvarstående betydande symtom kan man dock överväga en andra antibiotikabehandling. För alla patienter är det nödvändigt att man ger en god information om bakgrund och orsaker till det valda handlings sättet. Den ospecifika effekten av antibiotika, såväl β -laktamer som tetracykliner på inflammatoriska symtom är det skäl att påpeka liksom risken för bieffekter av upprepade eller långvariga behandlingar. Antibiotikabehandling i två till tre veckor är oftast tillräckligt och något bevis för att längre behandling skulle vara nödvändig finns inte. Dock finns det endast ett fåtal kontrollerade studier. Dattwyler (30) jämförde ceftriaxon i två veckor respektive fyra veckor intravenöst vid senborrelios utan att finna signifikant skillnad mellan behandlingarna. Dock fanns fler patienter med behandlingssvikt i gruppen med kort behandlingstid. En finsk studie har visat att ingen signifikant skillnad föreligger mellan tre veckor ceftriaxon följt av tre månader amoxicillin eller placebo (31). Även här fanns fler individer med sämre resultat i placebogruppen. De flesta patienter kan framgångsrik behandlas under kortare tid. Vid CNS-infektion som sannolikt pågått under flera månader och som har betydande konsekvenser för patienten kan en behandling med ceftriaxon i två veckor i.v. följt av amoxicillin p.o. under tre månader dock övervägas beroende på hur den initiala effekten av ceftriaxonbehandlingen blir." (S side 36)

9.3 Anbefalinger

Det anbefales at det etableres et Fase 2 – prosjekt der hovedfokus legges på pasienter som i dag mener de er borrelia- syke, men som innen de etablerte testmetoder / behandlingsregimer ikke opplever å få nødvendig hjelp og bistand. Det bør vurderes om dette burde etableres som et eget prosjekt som går videre enn hovedtemaene som berøres i denne rapporten.

Det bør vurderes om det bør lages et nytt mandat med en ny arbeidsgruppe der problemkomplekset slik skissert i kap 9.1 vektlegges tydelig og der hensikten er å etablere arenaer der denne pasientgruppen kan ivaretas på en mer tilfredsstillende måte.

Ulike aspekter som kan vurderes å taes inn kan være:

1. Vurdere opprettelse en borreliapoliklinikk med landsfunksjon

Begrunnelse: For de sykeste pasientene bør det vurderes om det bør etableres tydelige arenaer som kan hjelpe til med diagnose og behandling av de sykeste og der den behandlingen blir gitt i noen tilfeller kan gå langt utover det som er alminnelig for andre infeksjoner. Det er viktig at dette gjøres på en godt dokumenterbar måte og settes opp i protokoller, forskes på og dokumenteres. Dette kan organiseres omtrent som avansert kreftbehandling som for store deler er eksperimentell, men på ingen måte er tilfeldig og avhengig av hvilken lege eller sykehusavdeling man tilfeldigvis havner på eller hvor i landet man bor.

2. Utarbeide forslag til samarbeidsfora og felles arena med etablerte fagmedisinske miljøer nasjonalt og internasjonalt

Begrunnelse: Utprøvende og eksperimentelle behandlingsformer må

forankres i de etablerte medisinske fagmiljøer for at metodikk og nye terapiformer som etableres på best mulig måte kan følges opp og dokumenteres og for å lette implementeringen av ny viten i helsetjenesten.

10 Prosess og metode

10.1 Søk etter retningslinjer om borreliose

Det er foretatt søk etter ulike tilstander assosiert med Lyme borreliose slik angitt i tabell 8 og 9 under. Søkene er foretatt av Marita Heintz, Biblioteket, Helsedirektoratet, den 3. september 2009

Tabell 8.

Søk: borrelia OR "erythema chronicum migrans" OR "lyme arthritis" OR "lyme borreliosis" OR "lyme disease" OR "lyme meningoencephalitis" OR "lyme meningoradiculitis" OR "lyme neuroborreliosis" OR "lyme polyradiculitides" OR "lyme polyradiculitis" OR "lyme polyradiculopathies" OR "lyme polyradiculopathy" OR "relapsing fever"		
Database	Antall treff	Kommentar / Trefflister
TRIP+ http://www.tripdatabase.com/	11 (am)	No Conclusion Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease.
	+	
	10 (euro)	International Lyme and Associated Diseases Society. 2004
	+	
	2 (andre)	No Conclusion Infectious Diseases Society of America practice guidelines for clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis.
		Infectious Diseases Society of America. 2006
		No Conclusion Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.
		American Academy of Neurology. 2007
		No Conclusion Statement on tick-borne encephalitis
		CMA Infobase (Canada). 2006
		No Conclusion Statement on personal protective measures to prevent arthropod bites
		CMA Infobase (Canada). 2005
		No Conclusion Red Blood Cell and Plasma Transfusion: A Summary 

		Toward Optimized Practice. 2007
		No Conclusion Cough and aspiration of food and liquids due to oral-pharyngeal dysphagia: ACCP evidence-based clinical practice guidelines.
		American College of Chest Physicians. 2006
		No Conclusion Vertigo and hearing loss.
		American College of Radiology. 2006
		No Conclusion Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy.
		Infectious Diseases Society of America. 2004
		No Conclusion ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline
		American College of Cardiology Foundation. 2008
		No Conclusion EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence-based review with good practice points.
		European Federation of Neurological Societies. 2005
		No Conclusion Lyme disease
		Map of Medicine Healthguides. 2008
		No Conclusion Guidelines on the Management of Communicable Diseases: Lyme Disease
		Health Protection Agency (UK). 2003
		No Conclusion Best practice in lymphoma diagnosis and reporting 
		British Committee for Standards in Haematology. 2008
		No Conclusion

		<u>Infection at work : controlling the risks</u>  Department of Health. 2003
		No Conclusion <u>Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. The task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology.</u> European Society of Cardiology. 2004
		No Conclusion <u>Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pericardial Diseases</u>  European Society of Cardiology. 2004
		No Conclusion <u>Guidelines for the Management of Lichen Sclerosus</u>  British Association of Dermatologists. 2002
		No Conclusion <u>Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure</u>  European Society of Cardiology. 2008
		No Conclusion <u>Evidence based guideline for the management of CFS/ME (Chronic Fatigue Syndrome/myalgic encephalopathy) in children and young people</u>  Royal College of Paediatrics and Child Health (UK). 2004
		No Conclusion <u>Acute sore throat</u> Dutch College of General Practitioners. 1999
		<u>Chronic Fatigue</u>  New Zealand Guidelines Group. 2004
		No Conclusion <u>Chronic fatigue syndrome clinical practice guidelines - 2002</u> MJA Clinical Guidelines. 2002
G-I-N	7	Treffliste nedenfor

http://www.g-i-n.net/		
Explorer.Ink NLH National Library of Guidelines http://www.library.nhs.uk/guidelinesFinder/	1	Treffliste: http://www.library.nhs.uk/guidelinesFinder/SearchResults.aspx?searchText=borrelia%20OR%20%22erythema%20chronicum%20migrans%22%20OR%20%22lyme%20arthritis%22%20OR%20%22lyme%20borreliosis%22%20OR%20%22lyme%20disease%22%20OR%20%22lyme%20meningoencephalitis%22%20OR%20%22lyme%20meningoradiculitis%22%20OR%20%22lyme%20neuroborreliosis%22%20OR%20%22lyme%20polyradiculitides%22%20OR%20%22lyme%20polyradiculitis%22%20OR%20%22lyme%20polyradiculopathies%22%20OR%20%22lyme%20polyradiculopathy%22%20OR%20%22relapsing%20fever%22 Man må registrere seg for å lese fulltekst, men det er gratis.
CMA INFOBASE http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp	2	Treffliste: http://www.cma.ca/index.cfm?la_id=1&ci_id=54294&keywords=lyme+disease
Søk: Lyme-sjukdom / Lyme-borreliosis / Lyme-neuroborreliosis / Neuroborreliosis / borreliosis / Borrelia		
Database	Antall treff	Kommentar / Trefflister
Socialstyrelsen http://www.socialstyrelsen.se	0	
Søk: Lyme-borreliose ELLER Lyme-neuroborreliose ELLER neuroborreliose ELLER Borrelia ELLER Borreliose		
Database	Antall treff	Kommentar / Trefflister
Sundhedsstyrelsen http://www.sst.dk/	0	
Søk: ((bd = "Lyme-neuroborreliose") OR (bd = "Lyme-borreliose") OR (bd = "Neuroborreliose") OR (bd = "borreliose") OR (bd = "borrelia") OR (bd = "erythema chronicum migrans") OR (bd = "lyme arthritis") OR (bd = "lyme borreliosis") OR (bd = "lyme disease") OR (bd = "lyme meningoencephalitis") OR (bd = "lyme meningoradiculitis") OR (bd = "lyme neuroborreliosis") OR (bd = "lyme polyradiculitides") OR (bd = "lyme polyradiculitis") OR (bd = "lyme polyradiculopathies") OR (bd = "lyme polyradiculopathy") OR (bd = "relapsing fever")) AND ((bd = "Retningslinje?") OR (bd = "Veilede?"))		
Database	Antall treff	Kommentar / Trefflister
BIBSYS ASK http://ask.bibsys.no/ask/action/resources	0	
Manuell leting på siden (kilder uten søkemotor, eller lite innhold)		
Database	Antall treff	Kommentar / Trefflister
National Guideline Clearinghouse http://www.guideline.gov/	3	Lett gjennom hierarkiet Treffliste: http://www.guideline.gov/browse/browsemode.aspx?node=15998&type=1
SIGN http://www.sign.ac.uk/	0 aktuelle	Fant ingen, men hvis du vil lete selv er alle retningslinjer er listet opp her: http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html

NHS evidence: http://www.evidence.nhs.uk/default.aspx	8	http://www.evidence.nhs.uk/Search.aspx?t=borrelia+OR+%22erythema+chronicum+migrans%22+OR+%22lyme+arthritis%22+OR+%22lyme+borreliosis%22+OR+%22lyme+disease%22+OR+%22lyme+meningoencephalitis%22+OR+%22lyme+meningoradiculitis%22+OR+%22lyme+neuroborreliosis%22+OR+%22lyme+polyradiculitides%22+OR+%22lyme+polyradiculitis%22+OR+%22lyme+polyradiculopathies%22+OR+%22lyme+polyradiculopathy%22+OR+%22relapsing+fever%22&m=itn.Guidelines&ps=10&pa=1&s=Relevance&exp=
New Zealand Guidelines Group http://www.nzgg.org.nz/	0 aktuelle	Fant ingen, men hvis du vil lete selv er alle retningslinjer er listet opp her: http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?fuseaction=fuseaction_10&fusesubaction=docs&documentID=22
GAC (Guideline Advisory Committee) http://gacguidelines.org/	0 aktuelle	Fant ingen, men hvis du vil lete selv er alle retningslinjer er listet opp her: http://gacguidelines.ca/index.cfm?ACT=topics
CTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care) http://www.ctfphc.org/	0 aktuelle	Lette gjennom kategoriene, men fant ingen ting som var aktuelt. Ikke mulig å lenke direkte til oversikten over retningslinjene

Tabell 9. Treffliste fra G-I-N

Publi- cation Identifier	Publication Title	Publishing Organisation	Publicatio n Type	Date	Relevant Countries	Status	Last Modificat ion
1	GIN7698 Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern. Teil 3: Prävention, Schwangerschaft, Immundefizienz, Post-Lyme-Syndrom [En: Diagnosis and treatment of lyme disease in adults and children. Part 3: prevention, pregnancy, immune deficiency, post-lyme-syndrome]	FMH (CH) - Swiss Medical Association	Guideline	01 Oct 2005	Switzerland	Published	25 Nov 2008
2	GIN7687 Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern: Teil 1 [En: Diagnosis and therapy of lyme disease in	FMH (CH) - Swiss Medical Association	Guideline	01 Oct 2005	Switzerland	Published	24 Nov 2008

adults and children: part 2]

3	GIN7683	Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern: Teil 2 [En: Diagnosis and treatment of lyme disease in adults and children: part 2]	FMH (CH) - Swiss Medical Association	Guideline	01 Oct 2005	Switzerland	Published	25 Nov 2008
4	GIN19	Lyme disease	CBO (NL) - Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO	Guideline	01 July 2004	Netherlands	Published	04 March 2008
5	GIN5566	Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. American Academy of Neurology. NGC:005671	AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality	Systematic review	01 July 2007	United States of America	Published	12 Sept 2007
6	GIN6172	Practice Parameter: Treatment of Nervous System Lyme Disease (Endorsed by IDSA)	DSA (US) - Infectious Diseases Society of America	Guideline	01 May 2007	United States of America	Published	30 September 2008
7	GIN6171	The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease. Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis	IDSA (US) - Infectious Diseases Society of America	Guideline	01 Nov 2006	United States of America	Published	19 August 2008

10.2 Gradering av kunnskap etter vitenskapelig grunnlag

Tabell 10. Graderingsmodell for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på:

Studietype	Evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering.	Nivå 2a
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4

11 Vedlegg

1. Norsk Lyme Borreliose-Forening

Skriv fra Norsk Borreliose-Forening vedlegges sendt av Longva, medlem av arbeidsgruppen

2. Norsk forening for borreliose og andre flåttbårne sykdommer

Skriv fra Markhus, medlem av arbeidsgruppen vedlegges.

