



8]U[bcghL c[·
V\ UbX]b['Uj ·
@na Y! 6cffY]cgY ·

2008

These guidelines have been updated, Dec. 2017, see
<http://www.borreliose-gesellschaft.de/Texte/guidelines.pdf>

Lyme-Borreliose , diagnostikk og terapi

Februar 2008

På oppdrag fra Norsk Lyme Borreliose-Forening og etter tillatelse fra Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V. er den tyske originalteksten oversatt til norsk av Sigrid Disteler Moe og Anne Augensen.
Copyright der deutschen Originalausgabe: Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V.

5 Innhold

1	Forord	3
2	Borreliose – Diagnostikk	3
2.1	Den daglige praksis	3
2.2	Symptomer ved borreliose	4
2.2.1	Symptomer ved borreliose i tidlig stadium	4
2.2.2	Symptomer ved kronisk borreliose	4
2.3	Laboratoriediagnostikk	6
2.3.1	Direkte påvisningsmetoder	6
2.3.2	Indirekte immunologiske metoder	7
2.3.3	Borreliose-Gesellschafts krav til borreliose-laboratoriediagnostikk	8
3	Antibiotisk terapi av borreliose	8
3.1	Monoterapi	8
3.2	Kombinasjonsterapi	9
4	Antibiotika med virkning mot Borrelia	10
5	Anmerkninger	11
6	Litteraturliste	12
7	Deltakere i arbeidsgruppen	13

Alle opplysningene i denne brosjyren bygger på de nyeste resultatene fra vitenskap og forskning. De erstatter imidlertid ikke veiledning og behandling gjennom lege. Die Deutsche Borreliose-Gesellschaft kan ikke gi noen garanti for at de beskrevne anbefalingene medfører riktighet eller gir resultat for hvert enkelt tilfelle.

Die Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V. (DBG) tilbyr ingen pasientrådgivning. Ved behov, vennligst henvend Dem til en av de store selvhjelpsorganisasjonene: "Borreliose og FSME Bund Deutschland e.V." (www.borreliose-bund.de) eller "Bundesverband Zecken-Krankheiten e.V." (www.bzk-online.de).

Deutsche Borreliose-Gesellschaft e. V.
Geschäftsstelle
Dr. Margot Eul
Brandsberg 6
53797 Lohmar
Tel: (0 22 05) 9010 6-80
Fax:(0 22 05) 9010 6-88
www.borreliose-gesellschaft.de
margot.eul@borreliose-gesellschaft.de

1. Forord

Disse anbefalingene for diagnostikk og terapi av Lyme-Borreliose ble, i 2006, utviklet av en arbeidsgruppe tilhørende Deutsche Borreliose-Gesellschaft.

I arbeidsgruppen satt følgende medlemmer:

R. von Baehr, W. Berghoff, H. Bennefeld, H.-P. Gabel, F. Hartmann, W. Heesch, G. Herrman, P. Hopf-Seidel, B.-D. Huismans, W. Klemann, U. Neubert, A. Roczinski, A. Schwarzbach, B. Weitkus, C. Uebermuth, J. Viebahn, P. Voss.

Anbefalingene ble fremlagt for medlemmene av Borreliose-Gesellschafts årsforsamling 2006 og 2007. Kritiske bemerkninger og tilføyelser derfra ble innarbeidet i anbefalingene.

Det foreliggende utkastet tilsvare oppsummeringen av diskusjonen fra februar 2008. Disse anbefalingene vil bli videre diskutert og oppdatert.

Med "borreliose" menes alltid "Lyme-Borreliose" i den følgende teksten.

2. Borreliose - Diagnostikk

Diagnostikkens mål er en tidligst mulig oppdagelse og terapi av borreliosen og kontroll av den gjennomførte terapien.

2.1 Den daglige praksis

I den daglige praksis forekommer vanligvis 3 forskjellige situasjoner:

Situasjon 1

Pasienten møter til konsultasjon med **flått som fortsatt sitter fast på kroppen** eller umiddelbart etter at flåtten er fjernet. Følgende opplysninger må gis til pasienten:

- Flåttbittets lokalisering må observeres i minst 4 uker (maks. 6 uker). Hvis det oppstår et erythem, det vil si at huden blir rød, må legen kontaktes igjen umiddelbart.
- Det samme gjelder ved feber uten at huden blir rød.
- For andre symptomer, som hodepine, ledd- og muskelsmerter, strålesmerter med mer., gjelder en observasjonstid på 12 måneder hvis disse oppstår for første gang.
- Ved uklare sykdomsbilder etter tidligere flåttbitt er borreliose alltid en differensial-

diagnostisk mulighet, da borreliose kan manifestere seg først etter lang tid.

En umiddelbar serologisk undersøkelse er fornuftig bare når det gjelder spesielt utsatte yrkesgrupper (i faresonen for flåttbitt) for å utelukke en tidligere borreliainfeksjon, eller når det gjelder pasienter med borreliose i sykehistorien.

Hvis flåtten er blitt tatt vare på, kan man ved Borrelia-PCR undersøke om den er infisert. Denne undersøkelsen er ikke nødvendigvis påkrevd. Dette både fordi et negativt PCR-resultat ikke med 100% sikkerhet kan utelukke at det foreligger en borreliasmitté, og fordi et positivt PCR-resultat ikke alltid behøver å være bevis på at smitte har funnet sted (11).

Hvis legen anbefaler en slik undersøkelse må han ved positivt testresultat alltid sette i gang en antibiotikakur tilsvarende et bekreftet borreliose-tilfelle i tidlig stadium, da en borreliainfeksjon ikke kan utelukkes.

Situasjon 2

Pasienten beskriver symptomer som kan være forenlige med en **tidlig manifestasjon** av borreliose. **Erythema migrans** (ringformet, rødt utslett rundt bittstedet) **eller lignende hud- symptomer er en indikasjon for umiddelbar behandling.**

Anamnese (sykehistorie): Kontakt med hus- eller villdyr?¹ Opphold i hage eller natur? Flåttstikk?² Hvor lenge satt flåtten fast? Forandringer ved stikkstedet (kløe, brennende følelse, rødme, hevelse, rød ring rundt stikkstedet³, følbare hevelse eller andre farge- og konsistensforandringer)?

Et tidlig stadium av borreliose bør mistenkes hvis det oppstår influensalignende symptomer⁴ ca 10 til 14 dager etter flåttbitt, det vil si: betydelig trøtthet og utmattelse evt med skiftende og forbigående artromyalgier (ledd- og muskelsmerter) som pasienten ikke har kjent tidligere.

Lokalisasjonen av flåttbittet er viktig fordi mulige følger av borreliainfeksjonen kan oppstå i umiddelbar nærhet av bittet:

- hode- og halsregion > tidlige neurologiske komplikasjoner
- i nærheten av ledd > tegn på leddbetennelse eller smerte i det aktuelle leddet.

Hvis anamnesen og symptomene tyder på en tidlig manifestasjon av borreliose, er en undersøkelse av

huden på hele kroppen nødvendig. Dette er den eneste muligheten til å finne diskrete multiple Erytheme eller et Lymphozytom (en kul på huden, særlig på øreflippen, brystvorter og genitalier hos barn).

Ved situasjon 2 er laboratoriediagnostikk (Borrelia IgG/IgM-ELISA og Immunoblot) med henblikk på borreliainfeksjon alltid påkrevd. Ved klinisk mistanke om neuroborreliose indiseres spinalpunksjon med blant annet undersøkelse om borreliaspesifikke antistoffer.

Bare ved typisk Erythema migrans kan det inntil videre ses bort fra serologiske undersøkelser, men disse burde gjennomføres etter ca 6 uker for å få et holdepunkt for det videre forløpet (se mer under laboratoriediagnostikk)

(...) [Oversettters merknad: Det utelatte avsnittet inneholder informasjon om krav til dokumentasjon av sykdomsforløp ihht tysk trykderett]

Situasjon 3

Pasienten kommer med symptomer som kan være en **senmanifestasjon** av borreliainfeksjon:

Anamnese: flåttbitt, risikoyrke, erythemer (hudrødme), tidligere og aktuelle symptomer.

Kroppundersøkelse : blant annet hudforandringer? Leddforandringer? Påfallende neurologiske avvik?

Ved senmanifestasjon av borreliose forventer man mindre typiske symptomer og funn. Disse er:

- Acrodermatitis chronica atrophicans inkl forstadier (patognomisk for borreliose)
- morphaea (en type sclerodermi/hudfortykkelse)
- leddbetennelse i ett eller flere store ledd
- kroniske enthesitider (muskelfestebetennelse)

Tegn på kronisk neuroborreliose er:

- symptomer fra det perifere nervesystemet, diffuse smertesyndromer
- kognitive problemer
- psykiske forandringer
- mindre områder med betennelse i hjernevev (veldig sjelden)

Atypiske allmennsymptomer, som "influen্সafølelse", svakt forhøyet temperatur, tretthet og utmattelse, depressivt sinnelag, diffuse smerte-

syndrom kan forekomme i alle stadier av borreliose.

Ved situasjon 3 indiseres alltid en serologisk laboratoriediagnostikk, og ved mistanke om neuroborreliose indiseres alltid en undersøkelse av spinalvæske (Borrelia IgG- og IgM-ELISA, IgG- og IgM-Immunoblot).

Ved uklare serologiske funn og som utgangspunkt for terapikontroll anbefales LTT-borrelia (se videre under "Laboratoriediagnostikk")

Borreliosedagnostikken er svært problematisk hos eldre pasienter, fordi mange andre sykdommer (multimorbiditet) med overlappende symptomer har differensialdiagnostisk betydning.

2.2 Symptomer ved borreliose

2.2.1 Symptomer ved borreliose i tidlig stadium

Det tidlige stadiet er karakterisert ved Erythema migrans, et rødt, ringformet utslett rundt bittstedet, som ses i 40-60 % av tilfellene (12). Samtidig foreligger ofte en influensalignende sykdomstilstand. Følgende symptomer eller sykdommer kan også oppstå i tidlig borreliosestadium:

- vandrende ledd- og muskesmerter,
- forbigående leddbetennelser,
- muskelbetennelse, seneskjedefbetennelse,
- betennelse i muskelfester
- strålesmertesyndromer,
- hodepine,
- angrep på hjernenerver (særlig ansiktslammelse)
- sensitivetsproblemer (overfølsomhet)
- hjerterytmeproblemer: AV-impulsoverføringsproblemer, ventrikulære impulsoverføringsproblemer (tysk : RSB, LSB)

2.2.2 Symptomer ved kronisk borreliose

Borreliose er en sykdom som rammer mange organer – **en multiorgansykdom**. Derfor kan undersøkelser basert på bare ett fagfelt føre til feildiagnostisering. Denne faren kan bare utelukkes ved et **interdisiplinært samarbeid** om innsamling og diagnostisk analyse av mest mulig informasjon, tilsvarende en multiorgansykdom.

Pasienter med kronisk borreliose oppgir som regel følgende hovedsymptomer: økt tretthet og utmattelse, "vandrende" muskel- og skjelettsmerter, hodepine, hjerneaktivitets- problemer og psykiske forandringer.

Følgende symptomer kan forekomme ved kronisk borreliose (som regel flere fra forskjellige organgrupper samtidig) (21):

Vegetative symptomer

- Tretthet, utmattelse (fatigue)
- Svettetokter, særlig om natten og uten kroppslig anstrengelse, herunder hetetokter
- Frossenhet og frysninger
- Hovne lymfeknuter, særlig i armhulen og i lysken - ofte også i nærheten av bittstedet
- Perioder med feber
- Dårlig utholdenhet, diffus sykdomsfølelse (føler seg aldri helt i form lenger)
- Nyelig oppstått intoleranse for næringsmidler (og alkohol)

Hjertesymptomer

- Forstyrrelser av hjerterytmen (særlig unormalt raske hjerteslag om natta, hjertebank og ekstraslag)
- Impulsoverføringsforstyrrelser med passerende AV-blokk grad I til III, venstre og høyre grenblokk
- Betennelse i hjertemuskel eller hjertesekk
- Unormal utvidelse av hjertet

Mage-tarm symptomer

- Kvalme, trykkfølelse i magen og magesmerter, Oppstøt
- Diffuse smerter i buken med oppblåsthet
- Hyppig diaré, sjelden forstoppelse

Muskel- og skjelettsymptomer

- Leddsmerter, som regel i store ledd, med vekslende lokalisering
- Muskelsmerter som ved gangspærre, eller plutselige smerter lik knivstikk
- Stivhetsfølelse i muskulaturen
- Legg- og hælsmarter mens man ligger
- Nakke- og / eller hodesmerter som stråler ut i skulderregionen.

Senesmerter med eller uten hevelse særlig i akillesenen, symptomer tilsvarende Karpaltunnel-syndrom (nedsatt følelse i fingrene), fotsålesmerter pga betennelse i muskelhinnene under foten

- Tilbakevendende hevelser i fingre, tær og hender
- Epicondylopathi (tennisarm) og biceps-tendinopathi ("skulder-arm-syndrom")
- Smerter i brystkassa ved inn- og utånding, forårsaket av bevegelse i smertefulle ribbeins-/brystbeinsledd
- Smerter i korsrygg og brystvirvelsøyle (tysk forkortelse LWS/BWS) -spesielt om natta
- Smerter og knekking i kjeveleddene

Nevrologiske symptomer

Forandringer, sykdom, i hjernenervene:

- Forandringer i luktesansen (N. olfactorius)
- Synsforstyrrelser med uklart syn eller forandringer i synsfeltet (N.opticus) Cave:MS
- Pupillforandringer ved lysinnfall med utvidete pupiller og pupiller av forskjellig størrelse smertefulle øybevegelser, dobbeltsyn (N.oculomotorius, N.abducens, N.trochlearis)
- Tannpine og brennende følelse på tunga, videre følsomhetsforstyrrelser i ansiktet på grunn av irritasjon i innervasjonsområdet til N. Trigeminus
- Lammelse i ansiktet og øyelokkene, som regel ensidig, svært sjeldent på begge sider, øresmerter, overømfintlighet overfor lyd, tørrhet i øyne på grunn av redusert tåreproduksjon, smaksforstyrrelser for søte, salte og sure smaker.(N. facialis)
- Øresus, akutt hørselstap, svimmelhet (N.statocousticus)
- Smaksforstyrrelser, problemer med å svelge, ensidige halssmerter, smerter i tungerota (N.glossopharyngeus)
- Heshet, stemmeløshet, problemer med å svelge og parasymptomatiske symptomer som nedsatt hjertefrekvens (N.vagus)
- Problemer ved heving av skulder og dreining av hodet (N.accessorius)
- Problemer med tungebevegelser og problemer med uttale (N.hypoglossus)

Forstyrrelser i sentralnervesystemet:

- Nakkesmerter og – stivhet
- Hyppig og heftig hodepine, diffus eller enkeltsidig, også konsentrert i pannen, svarer knapt på analgetika (smertestillende).
- Hukommelsesproblemer, konsentrasjonsproblemer, problemer med å oppfatte ting, å lese, å lære, hyppig feilsnacking eller problemer med å finne ord

- Søvnproblemer
- Humørsvingninger, depresjoner, irritabilitet, aggressivitet,
- Panikkanfall og diffuse angstfølelser
- ADD-symptomatikk, tics særlig hos barn.

Forstyrrelser i det perifere nervesystemet:

- Kribling, brennende smerter, "elektriske støt" eller stikkende smerter, som regel i armer og bein, av og til i kroppen,
- samtidig opptredende forandringer i overflatesensibiliteten (som oftes overfølsomhet),
- Ryggsmarter og isjassmerter/armsmerter om natta (Bannwarth-syndrom)
- Smerter i hodebunn og hårrøttene (smerter utløst av kamming, såkalt hårrotkatarr)
- Uvilkaarlige muskelrykninger, delvis med økt spenning i muskulaturen med stivhetsfølelse når man går,
- Plutselig svakhet/styrketap i et bein med svikt i kneledd og dermed tendens til å falle

Symptomer fra urin- og kjønnsorganer

- Brennende følelse i urinblæra og trykk på blæra med hyppig vannlating
- Problemer med å tømme blæra og urinlekkasjer
- Tap av kjønnsdrift,
- Potensproblemer
- Tilbakevendende smertesyndromer (prostata, testikler, eggstokker, blære, skjede)

Øyesymptomer

- Synsproblemer, metamorphopsier (forvengt syn) tap av synsfelt/skotome (blinde flekker i synsfeltet), problemer med fargesynet, øyesmerter, forstyrrelser av øyebevegelse (okulomotorikk) med dobbeltbilder på begge øyne, smertefulle øyebevegelser, skjeling av uklare grunner,
- Tilbakevendende betennelser i alle avsnitt av øynene (konjunktivitis, stromal keratitt, iritis, uveitis, zyklitis, retinitis, papillitis, neuritis nervi optici og retrobulbærneuritis), retinale karbetennelser, glasslegeme- og netthinnebetennelser med forskjellige lokalisasjoner (vitritis, retinale vaskulitis, periphleptis, chorioiditis, chorioretinitis, retinohorioiditis) med eller uten maculaaffeksjon
- Pseudotumor orbitae "falsk svulst i øyehulen", væskeansamlinger rundt øyet og hudforandringer,

- Økning i øyetrykket som følge av betennelsesbetinget sekundærglaukom.

Hudsymptomer

Erythema migrans (utslett) og borrelia-lymphocytom, multiple erythemer (røde områder), tilbakvendende utslett,

- Acrodermatitis chronica atrophicans ACA (kronisk atrofi og betennelse av huden på armer og ben) (ACA) er typisk ved varige betennelsebetingede hudforandringer som går over i et atrofisk stadium,
- Flekkformede atrofiske hudpartier (anetodermi) som følge av en flekkvis atrofisk hudbetennelse.

På bakgrunn av rapporter om vellykket påvisning av smittestoff ved dyrking eller molekylærbiologiske metoder, samt serologisk dokumentasjon basert på større pasientgrupper, bør borrelia-infeksjon i enkelte tilfeller vurderes ved følgende sykdommer:

- Roseolært exanthem (roseformet utslett)
- Lite-malignt kutant B-celle-lymphom
- Sirkumskripte hudfibrose (syn:morphaea)
- Lichen sclerosus et atrophicus
- Dermatomyositis
- Nodulær Pannikulitis
- Granuloma anulare

Bemerkning: Av alle de oppførte sjeldne og hyppige symptomene er bare Erythema migrans, Borrelia-Lymphocytom og Acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) bevis (patognomisk) for borreliose

2.3 Laboratoriediagnostikk

En rasjonell og målrettet laboratoriediagnostikk er alltid indisert når pasienten opplyser om symptomer og plager, eller dersom det finnes kliniske symptomer, som kan være forårsaket av borreliose.

2.3.1 Direkte påvisningsmetoder

Borreliose er en **infeksjonssykdom**. Med henblikk på strenge vitenskapelige kriterier (gjelder særlig for studier som er grunnlag for vitenskapelige publikasjoner) er derfor bare påvisning av borrelia i **bakteriekultur** bevis for en aktiv borreliainfeksjon. Sensitiviteten ved denne

metoden er imidlertid for lav for den vanlige praksisen.

Påvisning av borrelia-DNA ved hjelp av polymerasekjedereaksjon (**PCR-Borrelia**) er riktignok ikke et 100% sikkert bevis på tilstedeværelse av levende borreliabakterier, men har likevel stor beviskraft for aktiv borreliose. Sensitiviteten av PCR-Borrelia er særlig ved senmanifestasjon av borreliose relativt lav. Likevel bør man foreta en undersøkelse av spinalvæske ved mistanke om neuroborreliose. Ved mistenkelige hudforandringer foretas også hudbiopsi, andre biopsier eller punktater, alt for påvisning av eventuelt smittestoff.

Vær oppmerksom: Ved pasienter med senmanifestasjon eller kronisk borreliose, særlig hvis en sakkyndig uttalelse skal gis, bør man, i større grad enn tidligere, prøve å gjennomføre en direkte påvisning av smittestoffet: **Borrelia-PCR og bakteriekultur fra hudbiopsier eller andre infiserte vev.**

Borrelia-PCR er for tiden ikke et EBM-tilbud (*referer til tyske ordninger*). Påvisning av borrelia i bakteriekultur er et EBM-tilbud. Sensitiviteten til denne metoden er riktignok relativt lav, spesifisiteten og dermed bevisstyrken for en aktiv borreliose, derimot, er svært høy, noe som er veldig viktig i forbindelse med sakkyndig uttalelse.

2.3.2 Indirekte immunologiske metoder

Påvisning av antistoffer mot borrelia (borreliaserologi)

Borreliaserologi er basisdiagnostikken for å gi svar på om det kan foreligge en borreliainfeksjon.

Det foreligger et stort antall kommersielle testsett fra forskjellige produsenter. For alle testmetoder (ELISA, immunofluorescens, Immunoblot) gjelder en begrenset sammenligningsmulighet av funn gjort ved de forskjellige laboratorier. Derfor er det viktig å oppgi den anvendte metoden og produsenten av testsettet i en undersøkelsesrapport.

Undersøkelse av tilstedeværelse av *borrelia-spesifikke antistoffer* er bare mulig ved immunoblot. Derfor bør en immunoblot for borrelia alltid være påkrevd ved klinisk mistanke om borreliainfeksjon.

På henvisningsskjemaet til laboratoriet bør det stå: **"Borreliaserologi inkl. Immunoblot -Borrelia. Mistanke: Borreliose"**

Framgangsmåten som er anbefalt av RKI og foreskrevet av KV (*referer til tyske ordninger*), er å gjennomføre immunoblot som bekreftende test bare ved påfallende enzymimmunoassay (eller andre såkalte søkertester). Denne framgangsmåten bør forkastes, fordi 15 % av pasientene vil bli feilaktig kategorisert som serologisk negative. Årsaken er at antigenspektrumet i immunoblot som regel ikke er identisk med spekteret i ELISA-søketester. Immunoblot er en mer spesifikk og mer sensitiv metode å påvise antistoffer mot borrelia på.

Kvaliteten på borreliaserologien er uten tvil blitt bedre etter at rekombinante antigener ble introdusert. Man kan derimot rette kritikk mot

- at det til nå ikke finnes bindende kriterier for produsenter av tilsvarende diagnostika, kriterier for hvilke spesifikke borrelia-antigener som må være representert i testsettet,
- at det fram til nå ikke blir gjennomført kontroll av 'testchargen' ved hjelp av et egnet serumpanel ved statlig godkjente, uavhengige prøveinstitusjoner.

Et negativt serologisk funn kan ikke utelukke borreliose, dette gjelder særlig under en tidlig manifestasjon av borreliainfeksjon.

Et positivt serologisk funn betyr at pasienten på et tidspunkt har vært utsatt for en borreliainfeksjon. Det er imidlertid umulig å fastslå om denne infeksjonen på det gitte tidspunktet fremdeles er aktiv eller allerede er leget. Denne avklaringen kan bare gjøres av behandlende lege i samhold med de faktiske kliniske funn og plagene hos pasienten. Begrepet "serum-arr" ved positivt serologisk resultat bør ikke brukes uten kjennskap til det kliniske bildet.

Spinalvæskeundersøkelse

Ved klinisk mistanke om manifestasjon av borreliose i det sentrale nervesystemet er en spinalvæskeundersøkelse før og etter antibiotisk behandling (terapi kontroll) indisert. Økt celledtall, forhøyet proteininnhold og påvisning av intrathekal syntese av borreliaspesifikke antistoffer (det må alltid sendes med en samtidig tatt blodprøve) anses å være bevisende for en

akutt neuroborreliose. Ved neurologiske symptomer i forløpet av en kronisk borreliose kan typiske spinalvæskefunn være mye mer diskret eller mangle helt. Til tross for forholdsvis lav sensitivitet bør en PCR-borreliundersøkelse av spinalvæske alltid kreves.

Lymfocytentransformasjonstest (LTT-Borreli)

I mange publikasjoner bestrides nødvendigheten av cellulær immunologiske metoder i diagnostikk og forløpskontroll ved borreliose. I over 20 år har man imidlertid benyttet LTT som metode for å påvise antigenspesifikke T-lymfocytter (T hjelpe-minne celler) også ved borreliosepasienter. Nylig ble to publikasjoner offentliggjort (6, 23).

For nødvendigheten av cellulær immunologiske metoder i borreliosediagnostikken taler følgende argumenter:

1. Sensitiviteten ved metoder til påvisning av smittestoffet er for lav for den daglige praksisen.
2. Et positivt serologisk funn er ikke bevis for en aktiv borreliose, fordi tidlige manifestasjoner kan heles spontant eller være eliminert ved antibiotikabehandling. Både IgM-, men særlig IgG-, antistoffer kan persistere over år. På den annen side kan en aktiv borreliose ikke utelukkes ved et negativt serologisk resultat, spesielt i tidlig stadium.

Hvis det i et konkret tilfelle ikke foreligger en positiv borreliakultur eller en positiv PCR, kan LTT-borreli gi en indikasjon på tilstedeværelse av aktiv borreliose. Man må imidlertid være klar over at et positivt LTT-resultat gir en sterk mistanke om en aktiv borreliose, men at det ikke gir noe bevis (det eneste beviset er en positiv dyrking av borreliakultur). Forutsetningen for en slik positiv vurdering av LTT-Borreli må være at laboratoriene som tilbyr testen, garanterer for dens sensitivitet og spesifitet. LTT-borreli er allerede i tidlig stadium av borreliosen (også ved erythema migrans) tydelig positiv, og blir som regel negativ eller tydelig minkende 4-6 uker etter avslutning av en vellykket antibiotisk behandling.

Indikasjoner for LTT-borreli er:

- Påvisning av en aktiv borreliainfeksjon ved mangfoldig klinikk
- Terapikontroll 4-6 uker etter avsluttet antibiotisk behandling

- Forløpskontroll ved klinisk mistanke om residiv av borreliainfeksjon.

For å svare på disse spørsmålene tilbyr enkelte laboratorier andre metoder for å påvise borreliaspesifikk aktivering av T-Lymphocytter, som f.eks. ELISPOT-test. Her måles induksjon av cytokinsyntese på cellenivå. (24). Fordelen med denne metoden vil være at testresultatet foreligger allerede etter 2 dager (LTT tar 6 dager). Men Die Borreliose-Gesellschaft kan ennå ikke vurdere denne testen i forhold til LTT fordi laboratoriene ennå ikke har gitt opplysninger om spesifitet og sensitivitet, og heller ikke om forløpsundersøkelser. Utover dette anbefales det å kjøre parallelundersøkelser med immunoblot, ELISPOT- og LT-test.

CD57+ NK-Celler

CD57+ NK-celler er subpopulasjoner av NK-celler. Etter (22) er antall CD57+ NK-celler i blodet signifikant lavere spesielt ved pasienter med nevroborreliose. Etter denne studien er en økning av disse cellene parameter for en vellykket antibiotikaterapi. En spesiell biologisk funksjon av disse NK-cellene i immunforsvaret mot borreli er til nå ikke kjent.

En avsluttende vurdering av CD57+ NK-celler som diagnostikum ved borreliose er foreløpig ikke mulig på grunn av manglende dokumentasjon.

2.3.3 Borreliose-Gesellschafts krav til borreliose-laboratoriediagnostikk

- Den hittil obligatoriske trinndiagnostikken i borreliose-serologi som kreves for sykekassepasienter bør frafaller.
- LTT-Borreli som metode til indirekte påvisning av en aktiv borreliose bør dekkes av sykekassen.
- Borreli-PCR bør tas opp i EBM (*referer til tyske forhold*)

3. Antibiotisk terapi av borreliose

3.1 Monoterapi

Det foreligger ingen evidensbaserte studier om kronisk borreliose og dens antibiotiske terapi. Det kan bare henvises til (10,14,15,16,17) med begrensede behandlingstider og motstridende resultater.

Die Leitlinien Innere Medizin 2007 /2008, avsnitt "Lyme-borreliose" beskriver ikke sykdomsbildet

kronisk borreliose med unntak av kronisk nevroborreliose. Derav følger at enhver behandling, også antibiotisk behandling, av kronisk Lyme-borreliose, er en Off-Lable-Use hvis man skal legge disse retningslinjer til grunn. På den annen side bekrefter mange vitenskapelige studier eksistensen av kronisk Lyme-borreliose, se f.eks. (1, 2, 7, 8, 9, 13, 20).

Pasienten *må* informeres om Off-lable-use.

For barn og undervektige pasienter må antibiotikadosen velges med henblikk på kroppsvekt. Behandling med Cephalosporiner av 3. generasjon er fornuftig etter en begynnende kontinuerlig terapi (etter hvert også i form av pulserende /periodevis terapi, det vil si: medikamentene blir gitt i 3 til 4 dager i uken).

Borreliose i tidlig stadium	
Minocyclin	2 x 100 mg daglig
Doxycyclin	400 mg daglig
Azithromycin	500 mg daglig
Amoxicillin	3000 mg daglig
Cefuroxim	500 mg daglig
Clarithromycin	2 x 500 mg daglig
Varighet: Avhengig av det kliniske forløpet, minst 4 uker, dersom manglende effekt ved EM maksimum 2 uker (deretter bytte)	

Kronisk Borreliose	
Cefotaxim	3 x 4 g
Ceftriaxon	2-4 g
BenzatinPencillinG	1,2 Mio 2 x ukentlig
Minocyclin	2 x 100 mg daglig
Doxycyclin	400 mg daglig
Azithromycin	500 mg daglig
Clarithromycin	2 x 500 mg daglig
Metronidazol	1,2 g
Hydroxychloroquin	200 mg
Varighet: 3- 6 måneder, avhengig av det kliniske forløpet. Ved manglende effekt bytt type antibiotika tidligst etter 6 uker, seinest etter 8 uker	
Metronidazol maksimalt 10 dager	

Noen leger i Borreliose-Gesellschaft er skeptiske til bruk av Cephalosporiner, fordi de frykter at Cephalosporiner kan begunstige intracellulærliggende borrelia burgdorferi og cystedannelse (18, 19). Metronidazol og Hydroxychloroquin er virksomme på cysteformer in vitro.(3, 4, 5)

Ukentlig kontroll av det lille blodbildet, GPT og kreatinin, i videre forløp hver 3. til 4. uke . Ved bruk av Ceftriaxon sonografisk kontroll av galleblære hver 3. uke, ved Makrolider EKG annen hver uke.

Ved enhver antibiotisk behandling av borreliose, uavhengig av stadium, må faren for en Herxheimer reaksjon tas i betraktning. Ved behov (ikke profylaktisk) settes kortikoider parenteralt i henhold til graden av reaksjon.

Ved antibiotisk behandling av Lyme-borreliose, særlig ved langtidsbehandling og synkron kombinasjonsterapi, bør man gi mikrobiologisk behandling for å beskytte pasientens tarmflora og støtte immunsystemet. (F.eks. Perenterol 250, Mutaflor, Omniflora). Hvis det utvikler seg en gastrointestinal mykose (soppinfeksjon), bør den behandles med antimykotiske midler under hele behandlingssperioden og en måned etterpå. Ved oral og genital mykose kommer de vanlige antimykotika til anvendelse.

3.2 Kombinasjonsterapi

Ved valg av antibiotikakombinasjoner for kronisk borreliose skal man vurdere følgende kriterier: plasmahalveringstid, intracellulær virkning, virkning på cystiske former og passasje til spinalvæske, se kapittel 4 . Cephalosporiner av 3. generasjon og Minocycliner (går over i spinalvæske) eller Doxycillin utfyller hverandre, alternativt Minocyclin (eller Doxycyclin) med Makrolider samtidig med Hydroxychloroquin.

Metronidazol bør gis i 10 dager parenteralt på slutten av behandlingsperioden.

Betalactam/Cephalosporiner	
Ceftriaxon	2-4 g daglig
Cefotaxim	2-3 x 4 g daglig
Tetracycliner	
Minocyclin	2 x 100 mg daglig
Doxycyclin	400 mg daglig
Makrolider	
Azithromycin	500 mg daglig
Clarithromycin	2 x 500 mg daglig
Telithromycin	400 mg daglig
Andre	
Metronidazol	1,2 g daglig Parenteralt hvis mulig
Hydroxychloroquin	200 mg daglig
Generell varighet: 2-3 måneder, Metronidazol ≤10 dager	

4. Antibiotika med virkning mot Borrelia

I den følgende tabellen er listet antibiotika som er virksomme mot Borrelia. De er beskrevet med henblik på intracellulær virkning, passasje til spinalvæske, virkning på cystiske former og virkningstid (plasmahalveringstid). Passasjen til spinalvæske: spinalvæske /serum-konsentrasjoner i prosent:

Antibiotikum	Intracellulær virkning	Overgang til spinalvæske	Virksom mot cysteform	Plasmahalveringstid
Betalactamer				
Ceftriaxon		17 %	-	8 t
Cefotaxim		+	-	1 t
Cefuroxim-Axetil		-	-	1 t
Benzylpenicillin, Penicillin G	-	+	-	40 min
Benzathin-Penicillin G		+	-	3 dg
Phenoxymethyl- penicillin	-	-	-	30 min
Amoxicillin	-	-	-	1 t
Imipenem	-	-	-	1 t
Tetracycliner				
Doxycyclin	+	(14%)	-	15 t
Minocyclin	+	40%	-	15 t
Makrolider				
Clarithromycin	+	- 2-5%	-	4 t
Azithromycin	+	-	-	*
Telithromycin	+	-	-	2-3 t
Roxithromycin (n. Gasser (3))	+	-	-	10 t
Gyrasehemmere				
Gemifloxacin ⁵	+	20%	-	> 12 t
Andre				
Metronidazol	+	+	+	
Hydroxychloroquin	+	+	+	

* 68 timer vevshalveringstid

5. Anmerkninger

¹ Forekomst av flått på villdyr, særlig rotter og rådyr, er enorm (opp til 1000 flått/ rådyr), og det er fare for at flåtten, særlig små nymfer som er nesten usynlige, kan gå over fra døde dyr til mennesker (når jegeren flår rådyr). Det samme gjelder for husdyr som går fritt ute og som blir kost med (særlig av barn!). Alt opphold i det "grønne" innbærer kontaktrisiko, særlig i gress- og buskvegetasjon.

² Den hyppigste infeksjonen skjer via den åtte- beinte, gjennomsiktige nymfen, som er 1,2 -2 mm stor før den begynner å suge. Nest hyppigst gjennom de voksne hunnene med rød bakkropp (hannene er helt svarte på grunn av et kitinskjold som dekker hele kroppen.)

³ En Erythema Migrans (EM) kalles også vandrende rødfarging, fordi det på typisk vis dannes en rød ring som vokser etter hvert som den blir blekere i sentrum. Dette fenomenet oppstår bare hos 40-60 % av borrelia-pasientene (12). Formen kan variere betydelig avhengig av lokaliseringen. Som regel er den ikke sirkelformet ved lokalisering i hårfestet, mellom tærne, i armhulen eller i lyskere regionen. Erythema migrans kan være forskjellig farget eller være så svakt farget at de er nesten usynlige. En markert, sterkere rødfarget knute kan forbli i erythemets sentrum. (flåttbitt-lymphocytom). Av og til blir det observert en liten blemme eller nekrose i sentrumet. Kløe eller brennende smerter kan tyde på utviklingen av et EM. Rødfargingen kan likevel være den eneste lokalreaksjonen pasienten kan se. Et borrelia-lymphocytom kan utvikle seg i stedet for et EM, men også i forbindelse med EM eller Acrodermatitis chronica atrophicans. Dette består av en knudrete ansamling lymphocytter i et mykt vev, som f.eks. øreflippen hos barn (veldig typisk), i brystvorte eller pungen, men det er også blitt observert andre steder på kroppen, som innsiden av låret eller i nakken.

⁴ Typisk er en såkalt "borreliainfluensa" ca 10 - 14 dager etter infeksjon, kjennetegnet av alle influensasymptomer bortsett fra rhinitt eller hoste. Feber kan, men behøver ikke, forekomme. Vanligvis er det et diffust sykdomsbilde med nedsatt allmenntilstand. Også tarmsymptomer er hyppige, og blir ofte diagnostisert som sommeromgangssyke uten at den blir koblet til borreliainfeksjonen. Dette gjelder særlig tilfeller uten EM. Etter tidspunktet for borreliainfeksjonen kan vaksinasjoner, narkoser og enkle infeksjoner tåles dårligere.

⁵ Av gruppa Chinoloner er bare gemifloxacin aktuell, den er imidlertid ikke registrert i Tyskland, men kan importeres. Heller ikke i USA er denne substansen godkjent for behandling av borreliose.

6. Litteraturliste

- (1) E. H. **Aberer** H, F. H. **Koszik** H, M. Silberer. Why is chronic Lyme borreliosis chronic? Clin. Inf. Dis. 25 Suppl. 1 (1997) 64-70
- (2) E. S. **Asch**, D. I. Bujak, M. Weiss, M. G. Peterson, A. Weinstein. Lyme disease: an infectious and post-infectious syndrome. J Rheumatol. 1994 (3) 454-461
- (3) Ø. **Brorson**, S. H. Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to metronidazole. APMIS. 1999 Jun; 107 (6) 566-576
- (4) Ø. **Brorson**, S. H. Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. Int. Microbiol. 2002 Mar; 5 (1) 25-31
- (5) Ø. **Brorson**, S. H. Brorson. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole. Int. Microbiol. 2004 Jun; 7 (2) 139-142
- (6) V. **von Baehr**, Ch. Liebenthal, B. Gaida, F.-P. Schmidt, R. von Baehr, H.-D. Volk. Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit des Lymphozyten-transformationstestes bei Patienten mit Borreliose. J. Lab. Med. 31 (3) (2007) 149-158
- (7) B. **Binder**, H. Kerl und R. R. Müllegger. Differentialdiagnose der Acrodermatitis chronica atrophicans unter besonderer Berücksichtigung der chronisch-venösen Insuffizienz; Phlebologie 6 (2004) 191-198
- (8) R. **Dinser**, M. Jendro, S. Schnarr, and H. Zerdler. Antibiotic treatment of Lyme borreliosis: what is the evidence? Ann. Rheum. Dis. 64 (4) (2005) 519-523
- (9) S. **Donta**. Late and chronic Lyme disease. Medical Clinics of North America 86 (2) (2002) 341-349
- (10) B. A. **Fallon**, J. G. Keilp, K. M. Corbera K. M. E. Petkova, C. B. Britton, E. Dwyer, I. Slayov, J. Cheng, J. Dobkin, D. R. Nelson, H. A. Sackeim. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. Neurology. 2008 Mar. 25; 70 (13) 992-1003
- (11) V. **Fingerle**, B. Wilske. Abschlußbericht zur im Jahr 2004 durchgeführten Studie "Epidemiologische Aspekte zeckenübertragener Erkrankungen in Bayern: Lyme-Borreliose" im Rahmen der Gesundheitsinitiative "Bayern aktiv". Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, München Dez. (2005) <http://www.stmugv.bayern.de/gesundheitsvorsorge/doc/borreliose.pdf>
- (12) D. **Hassler**, I. Zöller, M. Haude, H. D. Hufnagel, H. G. Sonntag. Lyme-Borreliose in einem europäischen Endemiegebiet. Antikörperprävalenz und klinisches Spektrum. Dtsch. Med. Wschr. 117 (1992) 767-774
- (13) R. A. **Kalish**, R. F. Kaplan, E. Taylor, L. Jones-Woodward, K. Workman, A. C. Steere. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. J. Infect. Dis. 2001, 183 453-460
- (14) R. F. **Kaplan**, R. P. Trevino, G. M. Johnson, L. Levy, R. Dornbush, L. T. Hu, J. Evans, A. Weinstein, C. H. Schmid, M. S. Klempner, Cognitive function in posttreatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neurology. 2003 Jun. 24; 60 (12) 1916-1922
- (15) M. S. **Klempner**, L. T. Hu, J. Evans, C. H. Schmid, G. M. Johnson, R. P. Trevino, D. Norton, L. Levy, D. Wall, J. McCall, M. Kosinski, A. Weinstein. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N. Engl. J. Med. (2001) 345 85-92
- (16) L. B. **Krupp**, L. G. Hyman, R. Grimson, P. K. Coyle, P. Melville, S. Ahan, R. Dattwyler, B. Chandler. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double-masked clinical trial. Neurology. 2003 Jun. 24; 60 (12) 1923-1930
- (17) E. L. **Loggiani**, R. F. Kaplan, A. C. Steere. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J. Infect Dis. (1999) 180 (2) 377-383
- (18) L. H. **Mattman**. Cell Wall Deficient Forms: Stealth pathogens. CRC Press Inc. 3rd ed. (2000)
- (19) V. **Preac-Mursic**, G. Wanner, S. Reinhardt, U. Busch, W. Maget. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. Infection 24 (1996) 218-226
- (20) V. **Preac-Mursic**, K. Weber, H. W. Pfister, B. Wilske, B. Gross, A. Baumann, J. Prokop. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibiotic treated patients with Lyme borreliosis. Infection (1989) 17 (6) 355-359
- (21) J. **Rubel**. Lyme Disease – Symptoms and Characteristics: A Compilation of peer-reviewed Literature Reports. <http://www.lymeinfo.net/medical/LDSymptoms.pdf>
- (22) R. B. **Stricker**, E. E. Winger. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. Immunol Lett. (2001) 76 (1) 43-48
- (23) E. **Valentine-Thona**, K. Ilsemann, M. Sandkamp. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA®) for Lyme borreliosis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Volume 57, Issue 1 (2006) 27-34
- (24) M. **Widhe**, S. H. Jarefors H, C. Ekerfelt, M. H. Vrethem H, S. Bergstrom, P. Forsberg, J. H. Ernerud H. *Borrelia*-specific Interferon-gamma and Interleukin-4 Secretion in Cerebrospinal Fluid and Blood during Lyme Borreliosis in Humans: Association with Clinical Outcome, The Journal of Infectious Diseases 189 (2004) 1881-1891

7. Deltakere i arbeidsgrupper

Prof. Dr. med. Rüdiger von Baehr
FA für Innere Medizin, Institut für medizinische Diagnostik, Berlin

PD Dr. med. Walter Berghoff
FA für Innere Medizin, Rheinbach,

Dr. med. Harald Bennefeld
FA für Neurochirurgie, Sportmedizin, Heinrich Mann Klinik Bad Liebenstein

Hans-Peter Gabel, FA für Allgemeinmedizin, Wolfenbüttel

Prof. Dr. med. Fred Hartmann
FA für Innere Medizin, Chefarzt a. D., Ansbach

Dr. med. Wolfgang Heesch
FA für Innere Medizin, Vellmar

Dr. med. Gabriele Herrmann
FÄ für Orthopädie, Berlin

Dr. med. Petra Hopf-Seidel
FÄ für Neurologie und Psychiatrie sowie FÄ für Allgemeinmedizin, Ansbach

Dr. med. Bernd-Dieter Huismans
FA für Innere Medizin, Umweltmedizin, Crailsheim

Dr. med. Wolfgang Klemann
FA für Innere Medizin, Pforzheim

Dr. med. Uwe Neubert
FA für Dermatologie, Dermatologische Klinik LMU München, Akad. Direktor i. R.

Dr. med. Andrea Roczinski
FÄ für Allgemeinmedizin, Königslutter

Dr. med. Armin Schwarzbach
FA für Laboratoriumsmedizin, Augsburg

Dr. med. Barbara Weitkus
FÄ für Kinderheilkunde, Berlin

Cord Uebermuth
FA für Augenheilkunde, Düsseldorf

Dr. med. Jochen Viebahn
FA für Allgemeinmedizin, Gummersbach

Dr. med. Peter Voss
FA für Allgemeinmedizin, Ulm

These guidelines have been updated, Dec. 2017, see
<http://www.barreliose-gesellschaft.de/Texte/guidelines.pdf>