

Janette Niittymäki

**LYMEN BORRELIOOSIN DIAGNOSTISET
HAASTEET**
– Miksi hoito viivästyy?

Yhteiskuntatieteiden tiedekunta
Kandidaatintutkielma
Huhtikuu 2024

TIIVISTELMÄ

Janette Niittymäki: Lymen borrelioosin diagnostiset haasteet: Miksi hoito viivästyy?

Kandidaatintutkielma

Tampereen yliopisto

Terveystieteiden tutkinto-ohjelma, Kansanterveystiede

Huhtikuu 2024

Lymen borrelioosi on puutiaisten levittämä ja *Borrelia burgdorferi* sensu lato -ryhmään kuuluvien spirokeettabakteerien aiheuttama infektio tauti. Se on yleisin vektorivälitteinen tauti koko pohjoisella pallonpuoliskolla. Borrelioosin taudinkuva on hyvin monimuotoinen, ja oireiden vakavuus vaihtelee huomattavasti. Borreliabakteerit kykenevät aiheuttamaan pitkäaikaisen infektion, joka pahimmillaan saattaa johtaa jopa pysyvään työkyvyttömyyteen tai kuolemaan. Borrelioosia hoidetaan ensisijaisesti antibiooteilla. Hoidosta huolimatta noin 20 %:lla potilaista oireet kuitenkin osin tuntemattomista syistä jatkuvat.

Mahdollisimman varhainen diagnoosi on kriittisessä asemassa, sillä viive hoidon aloituksessa lisää vakavampien komplikaatioiden sekä oireiden kroonistumisen riskiä. Silti borrelioosidiagnoosin viivästyminen terveydenhuollossa on yleinen ilmiö. Tämä tutkielma kartoittaa integroivan kirjallisuuskatsauksen keinoin niitä diagnostiikkaa hankaloittavia tekijöitä, jotka altistavat potilaan diagnoosin ja hoidon viivästymiselle. Lisäksi tarkastellaan näiden tekijöiden suhdetta diagnostiseen prosessiin. Kirjallisuuskatsaus toteutettiin vapaasanahakuna PubMed-tietokannasta. Sisäänottokriteerit täytti viisi alkuperäistutkimusta, kaksi katsausartikkelia sekä yksi asiantuntija-artikkeli.

Lymen borrelioosin diagnostiikkaan liittyy lukuisia haasteita. Suurin osa borrelioosipotilaista ei muista havainneensa edeltävää puutiaisen puremaa, ja borreliainfektiolle luonteenomainen taudinkuvan monimuotoisuus hankaloittaa suuresti erotusdiagnoosiikkaa. Varhaisvaiheen klassisena oireena painotetaan usein rengasmaista EM-ihtottumaa, joskin tämä manifestaatio kehittyy arviolta vain noin puolelle infektoituneista. Ihottuman puuttuminen on merkittävä diagnoosin viivästymiselle altistava tekijä. Taudin levinneessä vaiheessa diagnostiikka perustetaan tyypillisesti kaksiportaiseen vasta-ainetestaukseen. Tästä johtuen erityisesti seronegatiivisten potilaiden riski diagnoosin ja hoidon viivästymiselle on suuri. Vasta-ainetestien tulkintaan liittyykin useita virhelähteitä, eikä negatiivisen tuloksen perusteella borrelioosin mahdollisuutta koskaan pitäisi sulkea pois. Tarkempien laboratoriodiagnostisten menetelmien tarve on ilmeinen.

Näihin haasteisiin liittyvät läheisesti myös kirjallisuudessa kuvatut puutteet klinikoiden tiedoissa ja taidoissa koskien borrelioosin diagnostiikkaa. Lääkäreiden virheelliset käsitykset borrelioosin luonteesta, esiintymisestä, oirekirjosta sekä laboratoriomenetelmien soveltamisesta altistavat borrelioosipotilaan hoidon viivästymiselle. Lisäksi diagnostista prosessia saattaa häiritä lääketieteellisen yhteisön sisällä esiintyvä asenteellisuus, joka liittyy borrelioosin maineeseen kiistanalaisena sairautena. Lisäkoulutus saattaisi kohentaa klinikoiden osaamisen tasoa ja siten lyhentää hoitoon hakeutumisen sekä oikean diagnoosin saamisen välistä aikaa borrelioosipotilaiden kohdalla.

Lymen borrelioosin kansanterveydellinen merkitys kasvaa jatkuvasti, sillä ilmaston lämpeneminen mahdollistaa puutiaisten levittäytymisen yhä pohjoisemmaksi. Euroopassa uusia borrelioositapauksia arvioidaan ilmaantuvan vuosittain 850 000. Suomessa borrelioosidiagnoosin saa noin 6000–7000 ihmistä vuodessa, mutta todellisesta ilmaantuvuudesta ei juuri ole arvioita. Diagnostisten menetelmien haasteet hankaloittavat huomattavasti myös epidemiologisen datan keruuta. Borrelioosin varhainen diagnosointi paitsi vähentää inhimillistä kärsimystä, myös pienentää vakavampien tautitapausten sekä kroonistuneiden oireiden aiheuttamaa sairaustaakkaa ja yhteiskunnallisia kustannuksia. Tämä tutkielma lisää ymmärrystä tekijöistä, joihin vaikuttamalla on mahdollista tehostaa borrelioosin diagnostista prosessia sekä aikaistaa hoidon aloitusta.

Avainsanat: Lymen borrelioosi, Lymen tauti, diagnostiikka, diagnoosi, haasteet, hoidon viivästyminen

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 KESKEISET KÄSITTEET	3
2.1 Lymen borrelioosi.....	3
2.2 Diagnoosi ja diagnostiikka.....	3
3 LYMEN BORRELIOOSIN EPIDEMIOLOGIA	6
3.1 Tartunta.....	6
3.2 Ilmaantuvuus.....	8
4 LYMEN BORRELIOOSI INFEKTIOTAUTINA	11
4.1 Borrelian infektiomekanismit	11
4.2 Taudinkuva	13
4.2.1 Varhaisvaiheen borrelioosi	14
4.2.2 Myöhäisvaiheen borrelioosi.....	15
4.2.3 Krooninen borrelioosi.....	18
5 LYMEN BORRELIOOSIN DIAGNOSTIIKKA JA HOITO	22
5.1 Diagnostinen prosessi	22
5.2 Konventionaalinen hoito.....	24
6 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TAUSTA JA MENETELMÄT	27
6.1 Tutkimuskysymys.....	27
6.2 Kirjallisuushaku	28
7 DIAGNOSTISET HAASTEET	30
7.1 EM-ihottuman merkitys varhaisvaiheessa	30
7.2 Oireiston monimuotoisuus	31
7.3 Vuodenajan sekä maantieteellisen alueen vaikutus	32
7.4 Diagnostisten välineiden vajavaisuudet.....	33
7.5 Asenteellisuus terveydenhuollossa	34
8 POHDINTA.....	36
LÄHTEET	41
LIITTEET	

1 JOHDANTO

Vuosina 1972–1975 havaittiin yhdysvaltalaisen Lymen kaupungin ympäristössä itäisessä Connecticutissa esiintyvän epidemianomaisesti nivelreumaa muistuttavaa tautia, joka oireili nivel-tulehduksin. Yalen yliopiston reumatologi Allan Steere totesi taudinkuvan olevan kuitenkin huomattavasti pelkkää artriittia monimuotoisempi, ja yhdessä kollegoidensa kanssa hän osoitti epidemian leviävän paikallisen puutiaisen (ent. *Ixodes dammini*, nyk. *Ixodes scapularis*) välityksellä. Vuonna 1982 tutkija Willy Burgdorfer eristi Lymen alueen puutiaisista tieteelle aikaisemmin tuntemattoman spirokeetta-bakteerin, joka hieman myöhemmin löydettiin myös ”Lymen tautia” sairastavista potilaista. Laji sai nimekseen *Borrelia burgdorferi*, ja näin lukuisten mystisten sairauksien – borrelioosin erilaisten ilmenemismuotojen – etiologia alkoi hiljalleen hahmottua. (Viljanen & Lehtinen 1992.)

Tänä päivänä Lymen borrelioosi on yleisin tunnettu puutiaisten levittämä infektio tauti koko pohjoisella pallonpuoliskolla (Kortela ym. 2021). Viimeisten vuosikymmenten aikana tauti on yleistynyt merkittävästi myös Suomessa, sillä borreliaa kantavat puutiaiset levittäytyvät yhä pohjoisemmaksi vuosittaisen keskilämpötilan kohotessa. (Sajanti ym. 2017.) Etenkin Lounais-Suomessa ja Ahvenanmaalla tautia esiintyy niin runsaasti, että sitä pidetään näille alueille endeemisenä. Monessa osassa Suomea Lymen borrelioosi onkin yleisyytensä puolesta mielletävissä ”kansantaudiksi”, joka oirekirjonsa vakavammassa päässä aiheuttaa huomattavasti terveiden elinpäivien menetyksiä sekä pitkäaikaista tai pysyvää työkyvyttömyyttä. (Wahlberg & Nyman 2009.)

Lymen borrelioosin hoidossa kriittistä on mahdollisimman aikainen diagnoosi. Taudin varhaisvaiheessa annetun antibiootihoidon vaste on yleensä hyvä, ja suurimmalla osalla potilaista infektion eteneminen syvemmälle elimistöön estyy. Diagnoosin ja hoidon aloituksen viivästyessä viikoilla, kuukausilla tai vuosilla ennuste kuitenkin heikkenee ja peruuttamattomien elinvaurioiden riski kasvaa. Tie diagnoosiin on usein kivinen, mikä on pääteltävissä jo borrelioosin kantamasta liikanimestä ”the great imitator”, eli ”suuri matkija”. Tällä viitataan huomattaviin erotusdiagnostisiin haasteisiin, joita oirekuvan kirjavuus aiheuttaa. (Wahlberg & Nyman 2009.)

Ilmastonmuutoksen seurauksena borrelioosin kansanterveydellinen merkitys kasvaa jatkuvasti (Sajanti ym. 2017). Olisi ensiarvoisen tärkeää oppia ymmärtämään tätä monimuotoista ja monisysteemistä infektio tautia paremmin, jotta kyetään luotettavasti arvioimaan ja kontrolloimaan

sen väestöön kohdistamaa riskiä nyt sekä tulevaisuudessa. Merkittävän osan tästä riskistä muodostavat diagnostiikan vajavaisuudet, sillä viivästynyt diagnoosi johtaa tyypillisesti myös viivästyneeseen antibioottihoidon aloitukseen. Lymen borrelioosin kohdalla tällä saattaa olla potilaan koko loppuelämään vaikuttavia seurauksia. Borrelioosin – sekä etenkin sen kroonistuneiden oireiden – aiheuttama inhimillinen kärsimys sekä taloudellinen sairaustaakka vaatiikin yhä suurempaa huomiota sairastuneiden määrän kasvaessa. On sekä yksilön että yhteiskunnan edun mukaista pyrkiä tehostamaan borrelioosin diagnostiikkaa, jotta mahdollisimman moni sairastunut välttyisi vakavammalta tautimuodolta ja oireiden kroonistumiselta. Tämän kehityksen edellytyksenä on realistinen käsitys nykydiagnostiikan rajoista.

2 KESKEISET KÄSITTEET

2.1 Lymen borrelioosi

Lymen borreliosilla eli lyhyemmin ”borreliosilla tai ”Lymen taudilla” tarkoitetaan *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l. eli ”laajassa merkityksessä”) -ryhmän spirokeettabakteerien aiheuttamaa infektioautia, joka tarttuu ihmiseen yleisimmin *Ixodes*-suvun puutiaisen pureman välityksellä. Borrelioosi on monisysteeminen ja oireistoltaan vaihteleva tauti, joka lievimmillään paranee spontaanisti, mutta voi myös invalidisoida sairastuneen aiheuttaen hankalia oireita ja pysyviä vaurioita. (Wahlberg & Nyman 2009; Viljanen & Lehtinen 1992.) Vakavimmillaan borrelioosi voi johtaa kuolemaan (Muehlenbachs ym. 2016).

Euroopassa valtaosan tautitapauksista aiheuttavat borrelian alalajit *B. afzelii*, *B. garinii* sekä *B. burgdorferi* sensu stricto (s.s. eli ”suppeassa merkityksessä”), kun taas Pohjois-Amerikassa suurimmasta osasta tapauksia vastaa yksi alalaji, *B. burgdorferi* s.s. Suomessa yleisimmät alalajit ovat *B. afzelii* sekä *B. garinii*. (Kortela ym. 2021.) Edellä mainittujen lisäksi tunnetaan kuitenkin jo lukuisia muitakin alalajeja, jotka todistetusti aiheuttavat borreliosia (Oksi ym. 2008).

Osa borrelia-suvun patogeenisistä lajeista aiheuttaa ihmisessä Lymen borreliosin sijasta toisintokuumeeksi kutsutun vakavan infektioaudin. Nämä lajit muodostavat yhdessä ns. RFG-ryhmän (Relapsing Fever group). (Trevisan ym. 2021.) Tässä tutkielmassa tarkastellaan kuitenkin vain *Borrelia burgdorferi* sensu lato -ryhmän bakteereiden aiheuttamaa infektioautia, ja tämän ryhmän edustajiin viitataan jatkossa yleisellä tasolla puhuttaessa suvun nimellä ”borrelia”.

2.2 Diagnoosi ja diagnostiikka

Diagnoosi terminä juontaa juurensa muinaiskreikan sanaan ”diagignōskein”, joka viittaa jonkin asian läpikotaiseen tuntemiseen tai tietämiseen. Sanakirjamääritelmän mukaan diagnoosi on ”lääketieteelliseen tietoon perustuva käsitys terveysongelman, sairauden tai tautitilan syistä”. Diagnostiikalla taas tarkoitetaan prosessia, jossa lääketieteen harjoittaja pyrkii määrittelemään

potilaalle diagnoosin. Diagnostiikka on lääketieteen perusta, ja pohja kaikelle lääketieteelliselle hoidolle. (Keinänen-Kiukaanniemi 2020.)

Totunnaisen mallin mukainen diagnostinen prosessi alkaa anamneesista eli esitietojen keruusta. Lääkäri kuuntelee potilaan oman kuvauksen terveysongelmasta, ja tutustuu tarvittaessa tämän aikaisempaan sairaushistoriaan. Seuraavaksi suoritetaan kliininen tutkimus sekä tarvittavat lisätutkimukset. Näistä vaiheista kertynyttä tietoa vertaillaan erilaisten tautinimikkeiden piirteisiin, ja parhaiten sopiva nostetaan erotusdiagnoosien joukosta varsinaiseksi diagnoosiksi. Diagnoosi pyritään varmistamaan lisätestein, hoitokokeiluin sekä seurannan avulla. Käytännössä prosessi ei kuitenkaan yleensä ole näin suoraviivainen. Saatavilla oleva informaatio voi olla puutteellista, ja potilaan ongelmasta kerätyn tiedon sekä työdiagnoosiksi asetetun taudin väliltä on usein hankala löytää riittävää vastaavuutta. Yksinkertaistettu malli ei myöskään huomioi potilaan omaa asiantuntijuutta omassa asiassaan, vaikka toimivin diagnoosi saavutetaan nimenomaan lääkärin ja potilaan yhteistyönä. (Keinänen-Kiukaanniemi 2020.)

Lääketieteen asiantuntijoiden muotoilemat diagnoosit kootaan diagnoosijärjestelmiksi, joita höydynnetään paitsi terveydenhuollon tilastoinnissa ja tutkimuksessa myös kliinisen päätöksenteon tukena. Lääkäri pyrkii vastaanotolla potilaan terveysongelman mielekkääseen luokitteluun, ja tarvittaessa diagnoosiin perustuvan hoitopäätöksen muodostamiseen. (Forsström & Komulainen 2012.) Suomessa on ollut vuodesta 1996 lähtien käytössä kansainvälinen tautiluokitusjärjestelmä ICD-10. Vuonna 2018 WHO julkaisi ICD-10:stä tuoreemman version, ICD-11:n, johon se on velvoittanut jäsenmaansa siirtymään. (Nummela 2022.) THL käynnisti uuden luokituksen kansallista käyttöönottoa koordinoivan kolmivuotisen hankkeen vuonna 2023. (THL n.d.) ICD-11 -luokituksen koodeja sekä tarkentavia termejä yhdistelemällä on mahdollista kirjata yli 1,6 miljoonaa erilaista terveydenhuollon käyntisyytä tai kliinistä sairautta. Siten ICD-11 mahdollistaa potilaan tilan kuvaamisen entistä yksityiskohtaisemmin. (Nummela 2022.)

Diagnoosijärjestelmät ovat jatkuvassa muutoksessa. Niiden uudistaminen on aina monimutkainen – ja joskus riitaisakin – prosessi. On tärkeää huomata, että diagnoosijärjestelmät ovat myös kulttuurisidonnaisia, eivätkä koskaan edusta absoluuttista tai objektiivista lääketieteellistä ”totuutta”. Ne heijastelevat laatijoidensa kautta ajallensa tyypillisiä lääketieteellisiä näkemyksiä sekä trendejä, ja pohjaavat aina kulloinkin käytettävissä oleviin menetelmiin. Ympäröivän kulttuurin virtauksia on mahdotonta kokonaan erottaa lääketieteellisestä maailmankuvasta. (Louhiala 2019.)

Vaikka diagnoosi on lääketieteellinen käsite, kietoutuu siihen myös lukuisia psykologisia, sosiaalisia, taloudellisia sekä yhteiskunnallisia merkityksiä (Keinänen-Kiukaanniemi 2020). Diagnoosit muokkaavat osaltaan käsitystämme sairauden määritelmästä. Sairauden käsite taas määrittelee lääketieteen terveystieteellistä roolia sekä esimerkiksi yhteiskunnallista keskustelua siitä, kenellä on oikeus saada julkisin varoin kustannettua hoitoa ja kenellä ei. (Tikkanen & Blomberg 2021).

Hoidollisten seurausten lisäksi diagnoosi vaikuttaa yksilöön myös muilla tavoin. Usein diagnoosi on helpotus, sillä se tarjoaa nimen ja selityksen vaivalle, sekä niiden myötä ”oikeutuksen” olla sairas (Keinänen-Kiukaanniemi 2020). Toisaalta monet sairaudet ja taudit kantavat yhteiskunnassamme stigmaa, joka leimaa diagnosoidun aiheuttaen häpeää, syrjintää sekä sosiaalisia haasteita (Kaltiala-Heino ym. 2001). Lisäksi Suomen sosiaaliturvajärjestelmässä monet etuudet ovat sidoksissa sairaan statukseen. Tämä saattaa luoda potilaalle taloudellisen paineen tavoitella jotakin tiettyä diagnoosia silloinkin, kun lääketieteelliset perusteet puuttuvat. Potilaan ja lääkärin intressit ovatkin toisinaan ristiriidassa. (Lääkäriliitto 2021.)

Joskus oikea diagnoosi aiheuttaa erimielisyyksiä, ja tällöin toimivan potilas-lääkärisuhteen muodostaminen on erityisen haastavaa. Potilaan oireet ovat kuitenkin todellisia. Potilas tulee aina ottaa vakavasti, vaikka hänen omat selitysmallinsa poikkeaisivatkin lääkärin näkemyksistä. Myös diagnoosin jäädessä epäselväksi voidaan kokonaistilannetta arvioimalla pyrkiä auttamaan potilasta tämän terveyshaasteissa. (Louhiala 2019; Keinänen-Kiukaanniemi 2020.) Onkin muistettava, ettei diagnoosi itsessään ole diagnostisen prosessin päämäärä, vaan ainoastaan väline terveysongelman määrittelyssä sekä hoidon suunnittelussa. Itseisarvoisena päämääränä tulisi aina pitää juurikin potilaan auttamista. (Keinänen-Kiukaanniemi 2020.)

3 LYMEN BORRELIOOSIN EPIDEMIOLOGIA

3.1 Tartunta

Borrelioosia levittävät pääasiassa hämähäkkieläimiin kuuluvat puutiaiset, mutta myös esimerkiksi paarman puremista seuranneita infektioita on havaittu (Oksi 2023a). Suomessa ja laajemminkin Euraasiassa borreliaa kantavat *Ixodes*-suvun puutiaisista lajit *I. ricinus* eli puutiainen, sekä *I. persulcatus* eli siperianpuutiainen, ns. taigapunkki. Pohjois-Amerikassa Borrelian pääasiallisina vektoreina toimivat *I. scapularis* sekä *I. pacificus*. (Hytönen ym. 2021.)

Suomen oloissa puutiaiset ovat aktiivisia huhtikuusta marraskuuhun (Oksi ym. 2008). Ne viihtyvät parhaiten lehto- ja havumetsien aluskasvillisuudessa sekä pensaikoissa, sillä nämä elinympäristöt tarjoavat sopivasti kosteutta ja lämpöä. Puutiaisen elinkiertoon kuuluu munasta kuoriutumisen jälkeen kolme kehitysvaihetta; larva eli toukka, nymfi sekä aikuinen. Kehittyminen seuraavaan vaiheeseen edellyttää aina veriateriaa, jonka tyypillisimpänä kohteena ovat nisäkkäät tai linnut. Puutiaisista *I. ricinuksella* on erityisen laaja isäntäeläinvalikoima. Nämä isäntäeläimet, etenkin pikkujyrsijät, ovat borreliabakteerin varsinainen reservi luonnossa. Puutiaiset toimivat ainoastaan vektorina, eli ne siis levittävät tautia. Isäntäeläimissä borreliat lisääntyvät. Borrelian kierto isäntäeläinten ja puutiaisten välillä on hyvin monimutkainen tapahtumasarja. Periaatteessa mitkä tahansa muutokset ympäröivässä ekosysteemissä voivat vaikuttaa tähän kiertoon, ja sitä kautta heijastua myös taudin ihmiselle aiheuttamaan riskiin. (Hytönen ym. 2021.)

Puutiaisten borreliakantajuus vaihtelee Suomessa suuresti alueittain, ollen keskimäärin noin 10–20 %. Kaikki puutiaiset eivät siis ole borrelian infektoimia. (Hytönen ym. 2021.) Paikallisesti kantajuus voi kuitenkin olla hyvin korkea; Helsingin virkistysalueilta kerätyistä puutiaisista keskimäärin 32 % todettiin infektoituneiksi (Junttila ym. 1999). Turun kaupunkialueella tehdyssä tutkimuksessa taas borreliaa kantoi peräti 37 % nymfeistä ja 47% aikuisista puutiaisista (Klemola ym. 2019).

Puutiaisen kehitysvaiheista nymfi ja aikuinen saattavat valita kohteekseen ihmisen (Oksi ym. 2008). Kun borreliaa kantava puutiainen porautuu sahamaisella imukärsällään ihmisen ihoon, etenevät sen suolistossa elävät spirokeetat sylkirauhasiin. Syljen välityksellä ne voivat siirtyä ihmiseen aiheuttaen infektion. Näin ei kuitenkaan aina käy, vaikka puutiainen olisikin bakteerin kantaja. Infektioriski lisääntyy puutiaisen kiinnittymisajan kasvaessa. (Hytönen ym. 2021.)

Usein purema jää täysin huomaamatta, sillä puutiaisen sylki sisältää erilaisia tulehdusreaktiota vaimentavia ja anesteettisesti vaikuttavia yhdisteitä, jotka puuduttavat ihon kiinnittymiskohdassa (Viljanen & Lehtinen 1992). Etenkin nymfi jää helposti havaitsematta ja poistamatta myös pienen kokonsa vuoksi: sen läpimitta on vain 1-2 mm. Tästä johtuen juuri nymfit aiheuttavat suurimman osan borrelioositartunnoista. Aikuisen puutiaisen läpimitta ennen veriateriaa on 3-5 mm. (Oksi 2023.) Kuva 1 havainnollistaa puutiaisten kokoa.



KUVA 1. Puutiaisen kehitysvaiheita vasemmalta oikealle: toukka, nymfi, aikuinen koiras sekä aikuinen naaras. (Maija Lamppu, Turun yliopiston eläinmuseo.)

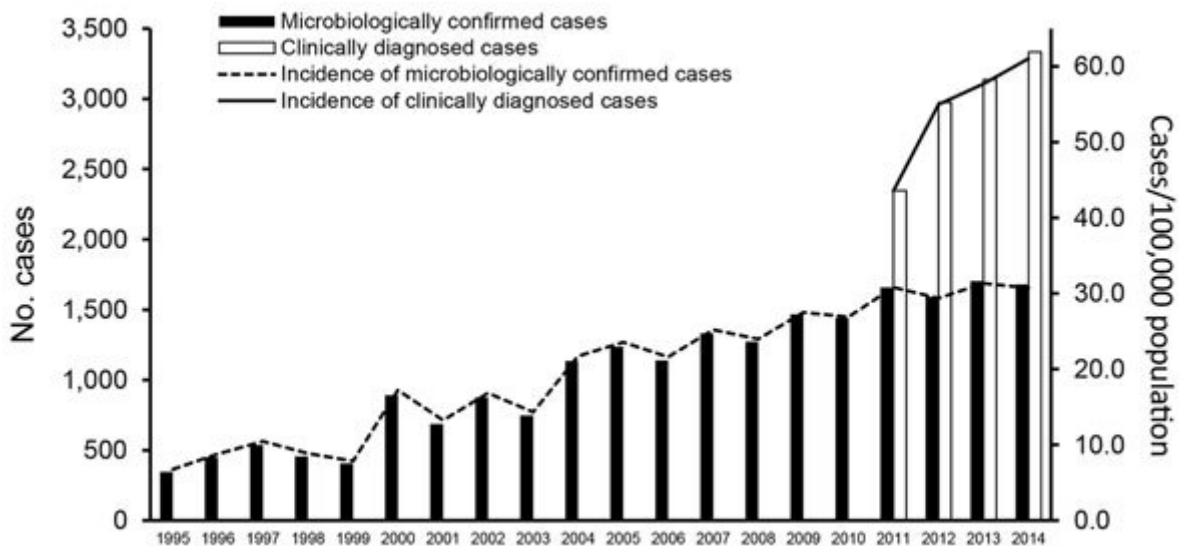
Infektion alussa ihmisen oma immuunijärjestelmä kykenee toisinaan nopeasti eliminoimaan bakteerit, jolloin sairastumista ei tapahdu. Jos borrelia kuitenkin läpäisee immuunijärjestelmän puolustusmekanismit, seuraa kliinisen taudin kehittyminen. On arvioitu, että Suomessa oireisia borrelioositapauksia ilmenee yksi 50–100 puutiaisen puremaa kohti. (Hytönen ym. 2021.) Maamme tihein puutiaiskanta löytyy rannikkoalueilta sekä itäisestä Suomesta, ja näillä seuduilla on siten suurin riski puutiaisen kohtaamiselle sekä borreliainfektiolle (Oksi 2023a).

3.2 Ilmaantuvuus

Arvioihin Lymen borreliosisin ilmaantuvuudesta sekä vallitsevuudesta liittyy huomattavia epävarmuustekijöitä niin Euroopassa kuin Pohjois-Amerikassakin. Uusista diagnooseista järjestään aliraportoidaan, ja eri maissa käytetyissä raportointijärjestelmissä on merkittäviä eroja. Yhdessä diagnostisten haasteiden kanssa nämä tekijät heikentävät huomattavasti epidemiologisen datan tarkkuutta. (Kugeler ym. 2021; Steinbrink ym. 2022.) Tuoreimpien arvioiden mukaan uusien diagnoosien vuosittainen määrä Yhdysvalloissa on tällä hetkellä lähes 480 000 (Kugeler ym. 2021). Euroopassa uusia tautitapauksia arvioidaan ilmaantuvan vuosittain jopa 850 000 (Euroopan parlamentti 2018).

Suomessa Lymen borreliosisin ilmaantuvuus on kasvanut huomattavasti viimeisten vuosikymmenten aikana. Väestön tietoisuus puutiaisten levittämistä taudeista on lisääntynyt, mutta tämä seikka ei yksin riitä selittämään kasvua. (Hytönen ym 2021.) Borreliosisin epidemiologinen tarkastelu on yleisesti ottaen haastavaa, sillä esimerkiksi tartuntatautirekisterin tapaukset edustavat pääasiassa vain Lymen borreliosisin laboratoriossa varmennettuja levinneitä muotoja. Alkuvaiheen infektiota diagnosoidaan useimmiten avohoidossa kliinisen kuvan perusteella, eivätkä nämä tapaukset päädy tartuntatautirekisteriin, vaan perusterveydenhuollon AvoHILMO-järjestelmään. (THL 2019.) Vuonna 2017 julkaistiin ensimmäinen kattavampi analyysi Suomen ajankohtaisesta borreliosisitilanteesta sekä sen kehityksestä. Aineistona hyödynnettiin THL:n tartuntatautirekisteriä, perusterveydenhuollon Avohilmo-rekisteriä sekä erikoissairaanhoidon Hilmo-tietokantaa. (Sajanti ym. 2017.)

Tutkimuksessa todettiin sekä varhaisvaiheen borreliosisin että mikrobiologisin menetelmin varmennetun levinneen borreliosisin diagnoosien lisääntyneen havaittavasti tarkasteltuna ajanjaksona, eli vuosina 2011–2014 ja 1995–2014. Varhaisvaiheen taudin ilmaantuvuus vuonna 2011 oli 44/100 000, ja vuonna 2014 taas 61/100 000. Levinneen muodon ilmaantuvuus vuonna 1995 oli 7/100 000, ja vuonna 2014 taas 31/100 000. Kuvio 1 havainnollistaa diagnoosien määrän kehitystä vuosina 1995–2014. Osana tutkimusta lähetettiin kaikkiin Suomessa borreliosisin diagnostisia testejä tarjoaviin laboratorioihin kysely mahdollisista metodologisista uudistuksista, jotka voisivat selittää muutokset mikrobiologisesti varmennettujen tapauksien ilmaantuvuudessa tarkasteltuna ajanjaksona. Tällaisia uudistuksia ei ilmennyt. (Sajanti ym. 2017.)



KUVIO 1. Lymen borreliosin mikrobiologisesti varmistettujen ja tartuntatautirekisteriin kirjattujen tapausten lukumäärä ja ilmaantuvuus Suomessa vuosina 1995–2014 (mustat pylväät), sekä kliinisesti diagnosoitujen ja AvohILMO-rekisteriin kirjattujen tapausten lukumäärä ja ilmaantuvuus Suomessa vuosina 2011–2014 (valkoiset pylväät). (Sajanti ym. 2017, kuvio 1.)

Ilmaantuvuuden muutoksia tarkasteltiin myös maantieteellisesti sairaanhoitopiireittäin, ja borreliositapausten todettiin lisääntyneen erityisen voimakkaasti etenkin rannikkoseudulla sekä Kaakkois-Suomessa. Tauti näyttää yleistyvän, sillä ilmaantuvuus on kasvussa myös aivan uusilla alueilla. Ahvenanmaalla Lymen borreliosin on hyperendeminen, eli sen ilmaantuvuus on erityisen korkealla tasolla. Mikrobiologisesti varmistettuja tapauksia esiintyi alueen väestössä vuosittain keskimäärin 1597/100 000 aikavälillä 2010–2014. (Sajanti ym. 2017.)

Rekistereistä tunnistetuista potilaista naisia oli suurempi osa kuin miehiä: 54 % mikrobiologisesti varmistetuista tapauksista sekä 59,7 % kliinisesti diagnosoiduista tapauksista oli naisia. Borreliosin ilmaantuvuuden ikäjakauman huomattiin olevan aineistossa kaksihuippuinen. Ilmaantuvuus oli korkeampi kahdella ikäryhmällä: alakouluikäisillä sekä yli 60-vuotiailla. Ilmaantuvuudessa esiintyi myös taudin luonteen huomioon ottaen ymmärrettävää vuodenaikaisvaihtelua. Varhaisvaiheen kliinisiä diagnooseja raportoitiin selvästi eniten heinä-elokuussa, kun taas talvikuukausina tapauksia ei juurikaan kirjattu. Levinneet tartuntatautirekisteriin kirjatut tautitapaukset taas jakautuivat tasaisemmin koko vuodelle, vaikkakin eniten niitä raportoitiin syyskuussa. (Sajanti ym. 2017.)

Vuonna 2014 diagnosoituja borrelioositapauksia laskettiin olleen Suomessa kokonaisuudessaan 6500. Laskuista kuitenkin puuttuvat kokonaan yksityissektorin kliinisin perustein diagnosoitut tapaukset, joita ei tarkasteltuna aikana raportoitu AvoHILMO-järjestelmään. Tästä johtuen etenkin työikäisen väestön kliinisten diagnoosien määrä on tuloksissa aliarvioitu. Tulosten tarkastelussa täytyy myös huomioida, että Lymen borrelioosin tunnistamisessa saattaa olla alueellisia sekä vuodenajan vaihteluun liittyviä eroavaisuuksia sekä väestön että terveydenhuoltohenkilöstön keskuudessa. Lisäksi rekisteritietoihin pohjaavassa ilmaantuvuuden alueellisessa tarkastelussa tulee muistaa, ettei esimerkiksi tartuntatautirekisteristä käy ilmi onko tartunta saatu omalta kotipaikkakunnalta vai mahdollisesti sen ulkopuolelta. (Sajanti ym. 2014.)

Suomen tilanne heijastelee laajemminkin borrelioosin epidemiologiaa taudin esiintymisalueen pohjoisella reunavyöhykkeellä. Havainnot myötäilevät lukuisia viime vuosina Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa tehtyjä tutkimuksia, jotka ovat osoittaneet Lymen borrelioosin ilmaantuvuuden olevan voimakkaassa kasvussa pohjoisella pallonpuoliskolla. Ilmiö on yhdistetty etenkin ilmastonmuutokseen ja sen seurauksena lauhtuneisiin talviin sekä pidentyneisiin välikausiin. (Sajanti ym. 2017.) Puutiaiset levittäytyvät yhä pohjoisemmaksi, ja nykyisin niiden esiintymisalue ulottuu Suomessa suunnilleen Kemi-Kuusamo -linjan korkeudelle (Saxén & Oksi 2020). Tämän kehityksen voimistuessa myös Lymen borrelioosin kansanterveyteen kohdistama uhka on kasvussa. (Sajanti ym. 2017.)

Nykyisin uusien diagnoosien kokonaismäärän arvioidaan olevan Suomessa vähintään 6000–7000 vuodessa (THL 2019). Borrelioositartuntojen todellista vuosittaista määrää ei tarkkaan tunneta (Lahdenne ym. 2001). Vuonna 2017 arvioitiin uusia borrelioositapauksia esiintyvän Suomessa kaikkiaan jopa 10 000 vuosittain. (Oksi & Koulu 2017.) Olennaista borrelioositartunnan ehkäisyssä on välttää puutiaiskontakteja peittävällä pukeutumisella sekä tarvittaessa hyönteiskarkotteilla. Punkkisyyntä on tärkeää tehdä päivittäin, ja kiinnittyneet puutiaiset tulee poistaa välittömästi. (Kortela 2021.)

4 LYMEN BORRELIOOSI INFEKTIOTAUTINA

4.1 Borrelian infektiomekanismit

Borreliat kuuluvat spirokeettoihin, kuten myös esimerkiksi kuppaa eli syfilistä aiheuttava bakteeri *Treponema pallidum*. Spirokeetat ovat korkkiruuvimaisia, pitkänomaisia bakteereja, joiden membraanirakenne muistuttaa gram-negatiivisten bakteerien soluseinän rakennetta. Borreliat ovat 10–30 µm pitkiä ja 0,2–0,5 µm paksuja. Ne ovat siten kookkaampia kuin monet muut spirokeetat. (Viljanen & Lehtinen 1992.) Borrelian solu- ja ulkokalvon välissä periplasmisessa tilassa sijaitsevat värekarvat eli flagellat saavat aikaan spirokeetoille tyypillisen porautuvan liikkeen. Monilla muilla bakteereilla flagellat ovat solunulkoinen komponentti. (Meriläinen 2015.) Tämä erityinen liikkuvuus tekee spirokeetoista tehokkaita patogeenejä, jotka kykenevät etenemään ja selviytymään hyvin monenlaisissa ympäristöissä (Wolgemuth 2015). Flagellat ovat myös hyvin immunogeenisiä rakenteita, eli ne saavat herkästi aikaan immuunireaktion isännän elimistössä. Bakteerisolun sisällä värekarvat ovat paremmassa suojassa isännän immuunijärjestelmältä. (Tilly ym. 2008.)

Borrelia burgdorferi sensu lato on geneettisesti hyvin monimuotoinen ryhmä. (Wang ym. 1999.) Poikkeuksellista on, että borrelian genomista puuttuvat geenit muun muassa rasvahappojen sekä nukleotidien biosynteesille. *Borrelia*-bakteeri onkin hyvin riippuvainen isännän tarjoamista ravintoaineista. (Meriläinen 2015.) Borrelialla on lukuisia keinoja, joiden avulla se väistelee isännän immuunipuolustusta aiheuttaen sitkeän infektion erilaisissa kudoksissa. Näitä ovat esimerkiksi pintaproteiinien variaatio, ns. kystamuotoon hakeutuminen, isännän solujen sisään piiloutuminen sekä immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevien sytokiinien, kuten IL-10:n, erityksen käynnistäminen. (Alitalo ym. 2005.)

Borrelia muuntelee ulkopintansa proteiineja vasteena isännän sekä elinympäristön muutokseen. Kiinnittymättömässä puutiaisessa borrelia tuottaa tiettyjä pintaproteiineja, kuten OspA:ta, jotka mahdollistavat selviämisen puutiaisen suolessa. Kun puutiainen kiinnittyy selkärankaan, alkaa borrelia tuottaa uudenlaisia proteiineja, kuten OspC:tä, valmistautuessaan ympäristönvaihdokseen. OspC auttaa borreliaa puolustautumaan uuden isännän luontaisen immunitetin ensivaiheen torjuntayrityksiltä. Nisäkkään elimistössä borrelia pyrkii väistämään myös isännän hankinnaista immuunijärjestelmää, leviämään syvempiin kudoksiin sekä takaamaan ravintoaineiden saannin. Se muokkaa jälleen proteiiniprofiliaan tukemaan näitä tavoitteita, ilmentäen nyt muun muassa VlsE-lipoproteiinia. (Tilly ym. 2008.) Infektoidessaan ihmisen borrelia alkaa

tuottaa myös E-pintaproteiineja, jotka kykenevät sitomaan faktori H:ta. Faktori H on ihmisen immuunipuolustuksen ensilinjaan kuuluvan komplementtijärjestelmän tunnistusmolekyyli, jonka avulla komplementti erottelee patogeenit elimistön omista soluista. Faktori H:n sitominen suojaa borreliaa tältä tunnistamiselta. (Alitalo ym. 2005.)

On esitetty, että myös soluväliaine (engl. extracellular matrix, ECM) tarjoaa borrelialle suojaa immuunijärjestelmän soluilta. Hiirimalleissa borrelia kykenee persistoimaan eli säilymään sidekudoksissa huolimatta vahvasta humoraalisesta immuunivasteesta. (Cabello ym. 2007.) Ilmeisesti merkittävässä roolissa tässä ovat borrelian adhesio- eli tarttumisominaisuudet. Sitoutuminen tiettyihin sidekudoksen rakenteisiin kuten dekoriiniproteoglykaaniin tarjoaa spirokeetalle mahdollisuuden vältellä sekä immuunipuolustusta että mikrobilääkehoidon vaikutusta. (Salo ym. 2011.)

Borrelia on pleomorfinen organismi. Tämä tarkoittaa sitä, että ympäristön olosuhteiden käydessä epäedullisiksi bakteeri muuttaa muotoaan. Borrelian tiedetään voivan muuntua esimerkiksi kestävämmäksi kystamuodoksi. Nämä pyöreät muodot ovat metabolisesti inaktiivisia, mutta ne kykenevät palautumaan takaisin lisääntymiskykyisiksi spirokeetoiksi. Borrelia-bakteerit voivat myös liittyä yhteen ja muodostaa siten biofilmejä, jotka sisältävät bakteerien lisäksi erilaisia ekstrasellulaarisia komponentteja. Eri morfologisten muotojen merkitystä borrelian patogeenisissä ei vielä juurikaan tunneta. Tiedetään, että eri muodoilla on eroja biokemiallisissa sekä antigeenisissä ominaisuuksissa. Myös niiden isännässä aikaansaama immuunivaste sekä sytokiiniprofiili eroavat. Todennäköisesti pleomorfisuus edistää osaltaan borrelian kykyä väistää immuunipuolustusta sekä levitä kudoksissa. (Meriläinen 2015.)

Borreliat aiheuttavat kudosaauriota sekä suoran kudosisinfektion kautta, että epäsuoraan immunologisten mekanismien välityksellä (Lahdenne ym. 2001). Borrelian infektoimat pikkunisäkkäät eivät kuitenkaan tyypillisesti kehitä oireista tautia. Lymen borreliosisin synty ihmisessä pohjaakin tiettyyn, ihmiselle tyypilliseen immunopatologiseen vasteeseen borreliaa kohtaan. (Tilly ym. 2008.) Borreliat käynnistävät muun muassa interleukiinien 1, 6, 10 ja 12 erityksen. Näiden sytokiineihin kuuluvien liukoisten välittäjäaineiden vapautuminen vaurioittaa hermosoluja sekä häiritsee niiden toimintaa. Lisäksi borreliainfektion yhteydessä on todettu voivan syntyä autovasta-aineita useita erilaisia hermoston rakenteita kohtaan. Myös immunokompleksit voivat vaurioittaa kudoksia kertyessään niihin. Näiden immunologisten ilmiöiden rooli lie-nee suurin myöhäisen neuroborreliosisin patogeenisissä. (Lahdenne ym. 2001.)

4.2 Taudinkuva

Borrelioosin taudinkuva on erittäin monimuotoinen, ja sen tautimekanismeihin liittyy vielä paljon tuntemattomia tekijöitä. Potilaan geneettiset ominaisuudet sekä immuunijärjestelmän toiminta vaikuttanevat osaltaan siihen, millaiseksi oireisto kehittyy (Viljanen & Lehtinen 1992; Sajanti ym. 2015). Esimerkiksi luontaiseen immuunijärjestelmään kuuluvan komplementtijärjestelmän erään aktivaatioreitin, lektiinitien, heikentynyt toiminta näyttää lisäävän borreliainfektion leviämisen sekä vakavamman tautimuodon kehittymisen riskiä. Havainto on merkittävä, sillä noin neljäsosalla väestöstä on puutteita lektiinitien toiminnassa. (Sajanti ym. 2015).

Borrelian eri alalajit myös hakeutuvat vaihtelevalla herkkyydellä eri kudostyyppisiin muova-ten oirekuvaan. *B. afzelii*lle ihoinfektiot ovat tyypillisiä, kun taas *B. burgdorferi* s.s. on ilmeisesti alalajeista nivelhakuisin. *B. garinii* aiheuttaa yleisimmin neuroborrelioosin, mutta myös muut alalajit voivat infektoida keskushermoston. (Saxén & Oksi 2020.) Yleisesti ottaen borrelialla on selvä preferenssi paljon kollageenia sisältäviä kudoksia kohtaan (Grab ym. 1996).

Taudinkuvaa muokkaavat myös mahdolliset oheisinfektiot. Puutiaiset kantavat borrelian lisäksi lukuisia muitakin patogeeneja, jotka voivat aiheuttaa infektion. Kliinisesti merkittävimmät taudinaiheuttajat lienevät eri *Bartonella*-lajit, sekä Pohjois-Amerikassa *Anaplasma phagocytophilum* ja *Babesia microti*. On esitetty, että samanaikaisesti borrelian kanssa esiintyessään nämä infektiot saattavat synergisesti pahentaa oireistoa sekä lisätä hoidon epäonnistumisen riskiä. Oheisinfektioiden manifestaatiot voivat myös muistuttaa suuresti borrelioosia, ja erotusdiagnostiikka hankaloituu. Oheisinfektioiden rooli Lymen borrelioosin tautiprosessissa on kuitenkin edelleen jokseenkin epäselvä. (Berghoff 2012.)

Lymen borrelioosi etenee ajallisesti vaihteittain, joskaan nämä vaiheet eivät ole tarkkarajaisen kategorisia. Oirekuva muuntuu huomattavasti infektion levitessä, ja nykyään taudinkulku usein erotellaan varhaisvaiheeseen sekä myöhäisvaiheeseen eli disseminoituneeseen (yleistyneeseen) tautiin. Disseminoituneesta taudista voidaan edelleen erottaa varhainen sekä myöhäinen vaihe. (Lahdenne ym. 2001.) Tauti voi ilmetä hyvinkin eri tavoin eri potilailla, sillä disseminoiduttuaan borrelia kykenee infektiomaan lähes minkä elimen tahansa. Se kuitenkin suosii tiettyjä kudostyyppisiä, jonka vuoksi levinneen taudin oireistosta on hahmotettavissa esimerkiksi neuro- ja niveleoireiset päätyypit. (Viljanen & Lehtinen 1992.) On kuitenkin tärkeää huomata, etteivät levinneen borrelioosin oireet useinkaan rajoitu vain yhteen elinjärjestelmään. Tauti ei myös-

kään välttämättä etene järjestelmällisesti varhaisvaiheen kautta myöhäisvaiheeseen, vaan saattaa manifestoitua suoraan myöhäisempien vaiheiden oireilla (Wahlberg & Nyman 2009). Borreliosiin voi myös sairastua aina uudelleen, vaikka elimistö olisikin aikaisemman infektion yhteydessä kehittänyt vasta-aineita. Syynä tähän on erilaisten borreliakantojen suuri määrä sekä borrelian kyky modifioida pinta-antigeenejään vasta-aineita väistäviksi. (Oksi ym. 2008.)

4.2.1 Varhaisvaiheen borreliosi

Primaari- eli varhaisvaiheessa tyypillinen oire on rengasmaisesti laajeneva, punoittava eryt-hema migrans -ihottuma (EM), joka syntyy muutamien päivien tai viikkojen kuluttua puutiaisen puremasta borrelioiden levitessä puremakohdasta sitä ympäröivään ihoon. Punoitusalue kasvaa usein nopeasti yli 5 cm mittaiseksi, ja voi jatkaa laajentumistaan hyvinkin suureksi. Ihottuman koossa, värityksessä ja muodossa on paljon variaatiota. (Hytönen ym. 2021.) Tyypillistä kehämäistä värieroaa ei aina synny, vaan ihottuma-alue on jopa useammin kauttaaltaan tasaisen punoittava kuin rengasmainen. Ihomuutoksen muoto saattaa myös olla epäsymmetrinen, ja erityisesti taivealueilla nauhamainen. (Oksi ym. 2008.) Toisinaan punoitus on hyvin haalea, ja siksi hankalasti erotettavissa esimerkiksi ruskettuneelta iholta. (Hytönen ym. 2021.) Kipua tai merkittävää kutinaa EM-ihottumaan ei useinkaan liity (Oksi 2023a). Toinen, harvinaisempi varhaisvaiheeseen yhdistetty ihomuutos on borrelia-lymfosytooma, eli tyypillisimmin korvালেহ-teen tai nännipihaan ilmestyvä sinertävä, turvonnut kyhmy. Lisäksi Lymen borreliosin varhaisvaiheeseen saattaa liittyä myös flunssankaltaisia yleisoireita, kuten väsymystä, kuumeilua, lihaskipuja sekä päänsärkyä.

Vaikka EM-ihottuma järjestään mainitaankin borreliosin klassisena ensioireena, saattavat borreliat levitä puremakohdasta suoraan verenkiertoon ja syvempiin kudoksiin aiheuttamatta min-käänlaista varhaisvaiheen ihoinfektiota. (Saxén & Oksi 2020.) Arviot EM-ihottuman yleisyydestä vaihtelevat huomattavasti: matalimpien arvioiden mukaan tämä manifestaatio saattaa esiintyä vain 35 %:lla potilaista (Stricker 2007), kun taas korkeimpien mukaan peräti 80 %:lla (Steele ym. 2016). Onkin erittäin tärkeää tiedostaa, että mahdollisesti vain noin puolet infektoituneista kehittää EM-muutoksen (Oksi ym. 2008).

Hoitamattomanakin varhaisvaiheen ihomuutos häviää itsekseen muutamien viikkojen tai kuukausien kuluessa. Ei tiedetä tarkalleen, kuinka usein hoitamaton tauti tämän jälkeen etenee

myöhäisvaiheeseen, mutta arvioiden mukaan jopa 50 % potilaista kehittää myöhäisvaiheen oireita seuraavien kuukausien tai vuosien aikana. (Viljanen & Lehtinen 1992.)

4.2.2 Myöhäisvaiheen borrelioosi

Myöhäisvaiheessa borrelioosin oireet ovat vakavampia ja hoito hankalampaa (Meriläinen 2015). Oireiden tyypillisimpiä esiintymisalueita ovat hermosto, nivelet, iho sekä sydän, jonne borreliat leviävät verenkierron välityksellä. Tauti on luonteeltaan monisysteeminen, ja oireita esiintyy yleisesti useilla kehon alueilla samaan aikaan. (Viljanen & Lehtinen 1992.) Tässä kapaleessa esitellään vain kaikista yleisimpiä disseminoituneen borrelioosin manifestaatioita.

Neuroborrelioosiksi kutsutaan Lymen borrelioosin neurologisia oireita aiheuttavaa tautimuotoa. Tämä on Euroopassa yleisin disseminoituneen borrelioosin ilmentymä. (Lahdenne ym. 2001.) Oireiden keston perusteella puhutaan akuutista (kesto alle 6 kk) sekä myöhäisestä (kesto yli 6 kk) neuroborrelioosista. Neuroborrelioosipotilaista alle puolet muistaa havainneensa puuttaisen pureman tai EM-ihomuutoksen, joten näiden puuttuminen anamneesista ei sulje pois neuroborrelioosia. (Kortela ym. 2021.)

Neuroborrelioosi voi oireilla sekä keskus- että ääreishermostossa (Lahdenne ym. 2001). Tyypillisimpiä oireita ovat ääreishermoston sekä aivokalvojen tulehdukset. Aikuisilla klassisin löydös neuroborrelioosin varhaisvaiheessa on kivulias Bannwarthin oireyhtymä (meningoradikuliitti), johon voi liittyä lymfosytaarinen aivokalvontulehdus sekä jonkin perifeerisen hermon eli ääreishermon halvaus. (Kortela ym. 2021.) Myös hermojuuritulehduksia (radikuloneuriitti) esiintyy (Lahdenne ym. 2001). Meningoradikuliitti aiheuttaa voimakkaita, polttavia kipuja sekä tuntuu muutoksia, joiden intensiteetti ja sijainti vaihtelee. Kivun oheen voi ilmaantua tuntohäiriöitä ja halvauksia. Raajoissa halvaukset ovat usein toispuoleisia, mutta jopa kaikkien raajojen osittainen halvaus on mahdollinen. Neuroborrelioosi voi aiheuttaa myös epämääräisempiä oireita, kuten päänsärkyä, niskajäykkyyttä, muistihäiriöitä, voimakasta väsymystä sekä parestioita eli tuntuhäiriöitä. Lapsilla kasvohermohalvaus on selvästi yleisin oire neuroborrelioosin varhaisvaiheessa. Lapsen kasvohermohalvausta tulisikin lähtökohtaisesti pitää borrelioosin aiheuttamana, kunnes toisin todistetaan. (Viljanen & Lehtinen 1992.) Muutoin lasten neuroborrelioosi oireilee usein melko epämääräisesti (Lahdenne ym. 2001).

Myöhäisvaiheen neuroborreliosissa oireet saattavat ilmaantua vasta useiden vuosien kuluttua infektion alusta, ja potilaalle voi kehittyä esimerkiksi etenevä aivo-selkäydintulehdus (enkefalomyeliitti) ilman minkäänlaisia varhaisvaiheiden oireita. Tällöin oireiston yhdistäminen borreliosiin ja siten sairauden juurisyyn selvittäminen on äärimmäisen hankalaa. (Viljanen & Lehtinen 1992.) Myöhäisvaiheessakin mahdollinen oirekirjo on suuri: potilaalla saattaa esiintyä esimerkiksi päänsärkyä, epileptiakohtauksia, tasapainohäiriöitä, kognitiivisia ja psyykkisiä oireita, ataksiaa, pareeseja sekä virtsaamishäiriöitä (Lahdenne ym. 2001).

Lymen borreliosin tiedetään oireilevan myös psykiatrisesti sekä hoitamattoman taudin aktiivisessa vaiheessa että osana kroonistunutta taudinkuvaa vuosia antibiootihoidon jälkeen. Yhtenä merkittävänä tekijänä oireiden taustalla vaikuttanee infektion laukaisema neuroinflammatio eli keskushermoston tulehdustila. Borreliosipotilailla esiintyy muuta väestöä enemmän mielenterveys- sekä mielialahäiriöitä, ja tässä populaatiossa on myös kohonnut riksi kuolla itsemurhaan. (Bransfield 2017; Fallon ym. 2021.)

Nivelborreliosin ensioireita ovat yleensä vaeltavat nivel- ja lihaskivut. Potilaalle kehittyä mono- tai oligoartriitti, eli niveltulehdus yhteen tai korkeintaan muutamaan niveleen. Suurten nivelten, erityisesti polven, tulehdukset ovat tyypillisimpiä, mutta myös pienemmät nivelet voivat tulehtua. Nivelen turvotus on usein häiritsevämpää kuin kipu. Tulehdusoireet aaltoilevat, ja välissä saattaa esiintyä vaihtelevan pituisia oireettomia jaksoja. Joillakin potilailla niveloireet saattavat parantua spontaanisti, mutta osalla tauti kroonistuu aiheuttaen rustoeroosioita ja pysyviä vaurioita nivelpintoihin. Lymen borreliosin ainoana manifestaationa niveltulehdus eli artriitti on lapsilla yleisempi kuin aikuisilla. (Oksi ym. 2008). Artriittein oireilevaa nivelborreliosia esiintyy Eurooppaa enemmän Yhdysvalloissa, jossa borrelian erityisen nivelhakuinen alalaji *B. burgdorferi* s.s. on yleisempi. Silti myalgia ja artralgia eli lihasten ja nivelten kiputilat ovat hyvin tyypillisiä myös suomalaisilla borreliosipotilailla. (Viljanen & Lehtinen 1992).

Lymen borreliosi voi myöhäisvaiheessakin oireilla myös iholla lukuisin eri tavoin. Moniläiskäisessä erythema migransissa (MEM) useita rengasmaisia ihottumaleesioita ilmestyy eri puolille kehoa. Kuten EM-ihottumankin kohdalla, myös MEM-muutosten koko, muoto ja väritys vaihtelee suuresti. Moniläiskäisen erythema migransin syntymekanismista voidaan löytää yhtymäkohtia sekundäarisyfiliksen aiheuttamiin ihomuutoksiin. Ruotsalaisessa 230 EM-potilasta kattaneessa tutkimuksessa 8 %:lla havaittiin myös MEM. Tämä ihomuutos on suhteellisen lyhytaikainen ja lääkärin keskuudessa huonosti tunnettu. Siksi suurin osa MEM-potilaista jääneekin ainakin Suomessa diagnosoimatta. (Uggeldahl & Peltomaa 2010.)

Toinen yleisimmistä borrelioosin ihomanifestaatioista on acrodermatitis chronica atrophicans (ACA). ACA on surkastuttava ihotulehdus, joka etenee hitaasti ja ilmenee vasta vuosien kuluttua varhaisvaiheesta. Tulehduksen alussa iho muuttuu sinipunertavaksi ja tummuu. Leesio sijaitsee yhden tai useamman raajan ääreisosissa, mutta leviää hiljalleen edemmäs kattaen lopulta jopa koko raajan. Tulehduksen edetessä iho atrofioiduu pergamenttimaisen ohueksi ja rypyiseksi. Monesti esiintyy myös tuntohermojen toimintahäiriöitä sekä kipua. ACA esiintyy noin 3 %:lla kaikista borrelioosipotilaista, ja tautimuoto on yleisempi naisilla kuin miehillä. (Uggeldahl & Peltomaa 2010.) ACA:n vaurioittama, atrofioidunut iho on pysyvästi vaurioitunut, eikä palaudu ennalleen vaikka potilas infekioon saisikin hoitoa (Oksi & Koulu 2017).

Sydänoireita ilmaantuu noin 10 %:lle borrelioosiin sairastuneista. Niistä yleisimpiä ovat ohimenevä AV-johtumishäiriö, sydänlihastulehdus sekä sydänpussitulehdus. (Oksi ym. 2008.) Borrelioosin aiheuttamassa sydäntulehduksessa havaitaan sukupuoliero: manifestaatio on selvästi yleisempi miehillä. Vakavimmillaan tila voi johtaa kuolemaan, joskin tämä lienee hyvin harvinaista. (Scheffold 2015.) Borrelia voi aiheuttaa ongelmia myös silmien alueella; Varhaisvaiheessa saattaa esiintyä lievää sidekalvotulehdusta, kun taas myöhäisen taudin löydöksiin voivat lukeutua muun muassa värikalvotulehdus tai näköhermotulehdus (Oksi ym. 2008).

Monien muiden spirokeettojen lailla borrelian tiedetään kykenevän myös läpäisemään istukan sekä infektoimaan sikiön. Kirjallisuudesta löytyy tapauskuvauksia, joissa infektoituneen äidin perinataaliaikana kuolleen lapsen useat elimet on havaittu borrelian infektoimiksi. Suoraa syy-yhteyttä kuolemiin ei kuitenkaan ole kyetty aukottomasti osoittamaan. (Alexander & Cox 1995.) Raskaudenaikaisen borreliainfektion sekä autismitkirjon häiriöiden välillä vaikuttaa olevan yhteys (Bransfield 2012). Epäsuoraa näyttöä muistakin potentiaalisesti vahingollisista vaikutuksista sikiöön löytyy, mutta laadukasta epidemiologista tutkimusta ei aiheesta juuri ole tehty. Raskaudenaikaisen borrelioosin aiheuttaman kokonaisriskin suuruus sekä laatu ovatkin pitkälti tuntemattomia. Saavutetun ymmärryksen valossa ripeä diagnosointi sekä hoidon aloitus on kuitenkin erityisen tärkeää raskaana olevan borrelioosipotilaan kohdalla. (Waddell ym. 2018.)

4.2.3 Krooninen borrelioosi

Kroonisen borrelioosin käsite on hyvin kiistanalainen, ja herättää voimakkaita tunteita niin tiedeyhteisössä kuin julkisessa keskustelussakin (Kullberg ym. 2011). Jo termi ”krooninen borrelioosi” aiheuttaa hankaluuksia, sillä määritelmät ovat kirjavia: toiset viittaavat borrelioosin ”kroonistumisella” vain varmistettuun aktiivisen infektion jatkumiseen, toiset taas sisällyttävät käsitteen alle kaikki hoitoakin saaneiden borrelioosipotilaiden yhä jatkuvat ja mekanismeiltaan tuntemattomat oireet. (Wahlberg & Nyman 2009.) Jälkimmäiseen potilasryhmään viitataan usein myös termillä ”post-treatment Lyme disease syndrome” (PTLDS), jolla viitataan yleisesti yli kuusi kuukautta hoidon jälkeen yhä jatkuvaan oireistoon. Vakiintuneita erottelevia määritelmiä krooniselle borrelioosille sekä PTLDS:lle ei kuitenkaan ole (Maksimyan ym. 2021).

Kiistämätöntä on, että osa potilaista jatkaa oireilua akuuttiin borrelioosiin kohdennetusta antibiootihoidosta huolimatta. Tarkkaa tietoa ilmiön yleisyydestä ei ole. Seurantatutkimuksissa krooninen oireisto on kehittynyt 0–36%:lle akuutin Lymen borrelioosin sairastaneista (Oksi 2023b). EM-ihottuman omaavista varhaisvaiheessa hoidetuista potilaista 10–20 % oireilee vuoden kuluttua hoidon päättymisestä (Marques 2008). Eräässä tutkimuksessa tarkasteltiin borrelioosipotilaita, joiden hoidosta oli kulunut keskimäärin kuusi vuotta. Heistä 34 % oli edelleen sairaita. Oireisiin lukeutui muun muassa nivel tulehduksia ja -kipuja, neurokognitiivisia häiriöitä sekä neuropatiaa. (Shadick ym. 1994.)

Yleisimpiä kroonisen borrelioosin oireita ovat uupumus, lihas- ja nivelkiput, univaikeudet, päänsärky sekä muistiongelmät (Ścieszka ym. 2015). Psykiatrinen oireilukaan ei ole harvinaista: 18 %:lla PTLDS-potilaista on itsetuhoisia ajatuksia (Bransfield 2017). Oireet voivat olla voimakkuudeltaan hyvin vakavia, ja vaikutukset potilaiden elämänlaatuun ovat ilmeisiä (Rebman ym. 2017). Verrattuna yleiseen populaatioon sekä muita kroonisia sairauksia poteviin, kroonisesta borrelioosista kärsivien terveyteen liittyvä elämänlaatu on merkittävästi heikompi, ja raportoidut aktiivisuuden rajoitteet suuremmat. Myös terveydenhuollon palvelujen käyttöaste sekä taloudelliset terveydenhuoltoon liittyvät kustannukset ovat tässä populaatiossa korkeammalla tasolla. (Johnson ym. 2014.)

Olennainen tekijä infektion jatkumisessa vaikuttaa olevan elimistön immuunivasteiden epätasapaino. Tärkeä rooli lienee tarpeksi voimakkaalla Th1-tyypin immuunivasteella. Heikko Th1-vaste sekä siitä seuraava Th2-dominanssi mahdollistaa osaltaan spirokettojen tehokkaamman

leviämisen sekä pysyvän infektion kehittymisen. (Jarefors ym. 2007.) Potilaan immuunijärjestelmän toimintaan voi siis liittyä tekijöitä, jotka edistävät infektion leviämistä ja oireiden pitkittymistä. (Wahlberg & Nyman 2009.)

Antibioottihoito saattaa myös epäonnistua. Hiirillä borrelian on todettu kykenevän selviytymään tietyissä kudoksissa keftiaksonihoidosta huolimatta (Yrjänäinen 2009). Myös ihmisillä borreliapositiivisia viljely- ja PCR-tuloksia on saatu ruumiinnesteistä sekä ihonäytteistä aikaisemmin suoritetusta antibiootihoidosta huolimatta (Middelveen ym. 2018). Ilmiötä voi selittää se, että borrelia piiloutuu mielellään sellaisiin kudoksiin, joihin antibiootit tunkeutuvat huonosti (Wahlberg & Nyman 2009). In vitro -tarkastelussa on lisäksi havaittu, että borrelian eri morfologisten muotojen herkkyys hoidossa käytetyille antibiooteille vaihtelee (Sapi ym. 2011). Pysyvät muodot sekä niitä runsaasti sisältävät biofilmit kestävät hyvinkin aggressiivista antibiootitaltistusta (Rudenko ym. 2019). Elinkykyisten bakteerien säilyminen elimistössä kestävämpien muotojen turvin saattaa selittää osaltaan antibiootihoidon jälkeen osalla potilaista jatkuvia oireita. (Sapi ym. 2011.)

Joitakin selkeitä PTLDS:lle altistavia riskitekijöitä on tunnistettu. Merkittävä rooli on diagnoosin ja hoidon viivästymisellä. Eräässä tutkimuksessa jopa 78 %:lla kroonista borrelioosia sairastavista diagnoosi viivästyi vähintään kuudella kuukaudella (Johnson ym. 2014). Toisessa tutkimuksessa 59 %:lla PTLDS-potilaista hoito oli joko viivästynyt vähintään 30 päivää, tai he olivat vaihtoehtoisesti ennen suositusten mukaista hoitoa altistuneet ei-suositelluille antibiooteille tai steroideille (Rebman ym. 2017). Hoidon viivästymisen lisäksi muita altistavia tekijöitä ovat muun muassa naissukupuoli sekä korkea solumäärä aivo-selkäydinnesteessä ennen hoidon aloitusta. (Garcia-Monco & Benach 2019.)

Pitkittyneiden oireiden varsinainen etiologia tunnetaan kuitenkin pohjimmiltaan hyvin puutteellisesti. Nykykäsityksen mukaan taustalla voi vaikuttaa esimerkiksi jatkuva aktiivinen infektio, parantumaton kudostai elinvaurio, tulehdusta ylläpitävä immunologinen prosessi tai sytokiininmuodostus. (Wahlberg & Nyman 2009.) Kuva 2 kokoaa näitä mekanismeja yhteen.

Borrelia-infektio jatkuu	Hoitovirhe	Infektio on hoitamatta
		Infektion hoito on ollut puutteellinen
	Infektio jatkuu hoidosta huolimatta	Bb:n virulenssi on erityisen voimakas
		Bb ohittaa elimistön puolustusmekanismit
		Bb neutraloi elimistön puolustusmekanismit
	Elimistön puolustusmekanismit ovat puutteelliset	
Uusi tartunta	Bb-infektio uudesta puutiaisepistosta	
Lymen borreliosin jälkitiloja ilman aktiivista infektiota	Immunologiset mekanismit aiheuttavat steriilin tulehduksen	
	Parantunut infektio jättää pysyviä elinvaurioita	Kasvohermohalvaus
		Aivojen vauriot tai toiminnalliset häiriöt
		Nivelen pysyvä vaurioituminen
	Muun elimen vaurio (silmät, sydän ym.)	
Muuta	Toinen sairaus muistuttaa Lymen borreliosin oireita	

KUVA 2. Lymen borreliosin pitkittyneiden oireiden mahdollisia syitä. (Wahlberg & Nyman 2009, Kuva 2.)

Suomessa itse infektion persistoimista pidetään mahdollisena, mutta suhteellisen harvinaisena syynä hoidon jälkeen jatkuville oireille; infektion aktiivisuus tulisi voida todistaa. On kuitenkin huomattava, että käyttökelpoiset indikaattorit aktiiviselle infektiolle puuttuvat. (Wahlberg & Nyman 2009.) Tällä hetkellä antibiootikuurin jälkeen yhä oireilevien potilaiden hoito on maassamme yleisesti ottaen oireenmukaista (Kortela ym. 2021).

Maailmalla klinisiä hoitokokeita on tehty jonkin verran, etupäässä antibiooteilla. Sisäänotto-kriteerit ovat näissä tutkimuksissa kuitenkin järjestään epäjohdonmukaisia, ja tuloksia on siten hyvin hankala yleistää. Tulokset itsessään ovat myös ristiriitaisia, eikä niiden perusteella voida sanoa mitään varmaa antibioottihoitojen tehosta PTLDS-potilailla. (Maksimyan ym. 2021.) Myös joitakin muihin lääkeryhmiin kuuluvia yhdisteitä on alustavasti tutkittu: esimerkiksi dapsonissa saattaa olla potentiaalia kroonisen borreliosin hoitovaihtoehtona (Horowitz & Freeman 2022). Lisäksi lukuisat kasvikunnan bioaktiiviset tuotteet ovat in vitro -tarkastelussa osoittaneet hyvin lupaavaa anti-borrelia -aktiivisuutta myös bakteerin kestävämpiä morfologisia muotoja vastaan. Tällainen on esimerkiksi baikalinvuohennokasta (*Scutellaria baicalensis*) eristetty flavonoidi baikaleiini. (Shor & Schweig 2023.) Tutkimusta eri hoitovaihtoehdoista tarvitaan kuitenkin paljon lisää.

Etenkin Yhdysvalloissa kiista aiheen ympärillä on eskaloitunut kahden koulukunnan väliseksi polemiikiksi kroonisen borreliosin patogeneesistä sekä hoidosta (Wahlberg & Nyman 2009). Kannanotot ovat olleet erittäin jyrkkiä, ja tulehtunutta tilannetta kuvaillaankin toisinaan termillä ”Lyme wars” (Ścieszka ym. 2015). Toisen ääripään mukaan sovinnainen antibioottihoito on

aina riittävä, eikä hoidon jälkeinen kroonistuminen ole mahdollista: hoidettu potilas katsotaan terveeksi. Toisten mielestä taas on perusteltua hyödyntää hyvinkin pitkiä antibioottihoitoja tilanteissa, joissa borrelioosin oireet persisoivat tai uusivat. (Wahlberg & Nyman 2009.) Borrelioosin ”riittävän hoidon” käsite onkin saanut osakseen kritiikkiä: voidaan kysyä, onko ulkoapäin universaalisti riittäväksi määritelty hoito todella ollut riittävää, jos potilaan oireet eivät helpota, eikä infektion jatkumisen mahdollisuutta ole suljettu pois muutoin kuin kehäpäätelmällä ”riittävän” hoidon saamisesta. (Kullberg ym. 2011.)

Kroonistuneet oireet saattavat hankalaa asemaan niin potilaan kuin lääkärinkin (Wahlberg & Nyman 2009). Merkittävä ongelma on se, että universaalit suuntaviivat koskien kroonisen borrelioosin/PTLDS:n diagnostiikkaa sekä hoitosuosituksia puuttuvat. Tämän seurauksena potilaat jäävät usein ilman apua toimintakykyä sekä elämänlaatua huomattavasti heikentävän sairautensa kanssa. Koska lääkäreillä ei ole vastauksia heidän kysymyksiinsä, he joutuvat etsimään niitä itse. (Maksimyan ym. 2021.)

PTLDS:n yksilölle ja yhteiskunnalle aiheuttamista taloudellisista kustannuksista on vain vähän arvioita. Siellä, missä laskelmia on tehty, kustannusten on arvioitu olevan huomattavia. (Willems ym. 2023.) Lymen borrelioosin yleistyessä myös kroonista borrelioosia sairastavien määrän voidaan odottaa kasvavan entisestään (Maksimyan ym. 2021). PTLDS:ään liittyvä sairaus- taakka alleviivaa toimivan diagnostiikan sekä uusien, innovatiivisten hoitovaihtoehtojen puutetta (Johnson 2014). PTLDS:lle tarvitaan kattavat diagnoosikriteerit, jotka mahdollistavat tutkimusten vertailtavuuden sekä tulosten paremman sovellettavuuden kliiniseen käytäntöön. Ilman näyttöön perustuvia hoitosuosituksia tämän potilasryhmän asemaa on vaikea parantaa. (Maksimyan ym. 2021.)

5 LYMEN BORRELIOOSIN DIAGNOSTIIKKA JA HOITO

5.1 Diagnostinen prosessi

Lymen borreliosisin diagnoosin tulee olla aina pohjimmiltaan kliininen, joskin levinneen tautimuodon kohdalla hyödynnetään diagnostisen päättelyn tukena laboratoriotutkimuksia. Jo anamneesista voi löytää vihjeitä borreliosisista, mutta havaitun puutiaisen pureman tai EM-ihottuman puuttuminen ei kuitenkaan koskaan sulje pois taudin mahdollisuutta. EM-ihottuma itsessään on aina varma osoitus varhaisvaiheen borreliosisista, ja sen yhteydessä serologiset testit ovat paitsi tarpeettomia myös hyödyttömiä, sillä vasta-ainepitoisuudet eivät yleensä ole vielä kohonneet. Hoitopäätös tehdäänkin tällöin pääsääntöisesti kliinisen kuvan perusteella. (Oksi ym. 2008.)

Levinneessä taudissa diagnoosi pyritään varmistamaan vasta-ainetestein. Ihmisen immuunijärjestelmä muodostaa tiettyjä vasta-aineita havaitessaan borreliainfektion, ja näitä vasta-aineita mitataan joko seerumista tai aivo-selkäydinnesteestä eli likvorista. (Oksi ym. 2008). Suomalainen Käypä hoito -ohjeistus myötäilee laajempaa kansainvälistä suositusta kaksivaiheisesta vasta-ainetestistä, joka sisältää yleisimmin EIA-pohjaisen (entsyymi-immunomenetelmä) seulontatestin tai vastaavan menetelmän, sekä siitä saaduille positiivisille tuloksille tehtävän varmistustestin. Seulontavaiheessa käytetyt testit mittaavat immunoglobuliinien (IgM ja IgG) esiintymistä. Ristireaktion kautta väärän positiivisen voi aiheuttaa IgG-määrityksen kohdalla erityisesti syfilis, ja IgM-määrityksessä esimerkiksi mononukleoosi tai *Herpes simplex* -infektio. Tarvittaessa spesifisyyttä voidaan vielä varmistaa immunoblottimäärityksellä, jossa vasta-aineita tarkastellaan line blot -menetelmällä.

Varmistusvaiheessa positiivinen näyte tutkitaan vielä toisella, spesifimmällä testillä, joka voi olla Western Blotting -tutkimus, line/bead immunoassay tai C6-indeksi. (Borreliainfektion diagnoosi: Käypä hoito-suositus 2021; THL 2019.) Käytetyt testit vaihtelevat laboratorioittain (Kortela ym. 2021). Myös tulosten raportointitapa suhteessa viitearvoihin vaihtelee – osa laboratorioista ilmoittaa tuloksen lukuna, osa puolikvantitatiivisesti miinuksena tai plussina (Oksi 1997). Esimerkiksi Tyks Laboratoriot hyödyntää nykyisin seulontavaiheen testeinä Euroimmunin Anti-Borreliia plus VlsE IgG-ELISA:aa (IgG) sekä Euroimmunin Anti-Borreliia IgM-ELISA:aa. Antigeeninä näissä testeissä toimii borreliabakteerien kokosoluekstrakti (Borreliia afzelii, Borreliia garinii sekä Borreliia burgdorferi s.s.), IgG-testissä lisättynä VlsE-pintaproteiini-

nilia. (Tyks Laboratoriot, TIEDOTE 16/2022.) Nykyisin kansallinen suositus on, että tutkimusprosessi sisältäisi joko seulonta- tai varmistusvaiheessa C6-peptidiin perustuvan vasta-aineanalyysin (HUS 2023).

Useimmiten IgM-luokan vasta-aineet alkavat lisääntyä veressä noin 3–4 viikon kuluttua infektion alusta saavuttaen pitoisuusmaksimin noin kahden kuukauden kohdalla. Tämän jälkeen niiden määrä yleensä pienenee. (Oksi 1997.) IgG-pitoisuudet alkavat kohota tyypillisesti 6–8 viikossa, ja korkeimmillaan ne ovat noin puolen vuoden kuluttua infektion alusta (Oksi ym. 2008). IgG-luokan vasta-ainetasot voivat pysyä kohonneina vuosia riippumatta siitä, onko infektiota hoidettu tai parantumista tapahtunut (Oksi 1997). Tästä johtuen on myös hyvin haastavaa varmistaa, onko seropositiivisen potilaan oireiden takana todella aktiivinen borreliainfektiio, vai onko kyse vain ns. serologisesta arvesta, joka viestii subkliinisestä tai parantuneesta infektiosta. Esimerkiksi Ahvenanmaalla seropositiivisten osuus on noin 20 % väestöstä. Oireettomalta henkilöltä borreliavasta-aineita ei olekaan suositeltavaa tutkia. (Oksi 2000; Wahlberg & Nyman 2009.)

Toisinaan vasta-ainepitoisuuden nousua ei havaita lainkaan, ja jopa myöhäisvaiheen borreliosin voi olla täysin seronegatiivinen. Borreliosin disseminoituneessa vaiheessa spirokeettojen leviytystä verenkierrossa välityksellä syvemmälle elimistöön seropositiivisia on potilaista arviolta 70–90 %. On esitetty, että varhaisvaiheessa annettu pituudeltaan riittämätön antibioottikuuri voisi johtaa siihen, etteivät vasta-aineet myöhemmin enää lisäänty mitattavalle tasolle, sillä leviyttyään elimistöön borreliat saattavat hakeutua kudostyyppisiin, jotka tarjoavat suojaa immuunijärjestelmän puolustusmekanismeilta sekä antibioottien vaikutukselta. On myös mahdollista, että osa ihmisistä ei syystä tai toisesta kykene vasta-ainemuodostukseen, vaikka spirokeetat olisivatkin immuunijärjestelmän tavoitettavissa. (Oksi 1997.)

Epäspesifeinä laboratoriolöydöksinä saatetaan disseminoituneen borreliosin yhteydessä havaita lievästi suurentuneita tumavasta-ainepitoisuuksia. Myös aminotransferaasiarvot saattavat olla koholla. Sen sijaan lasko ja C-reaktiivinen proteiini eivät useinkaan nouse normaalilta tasolta, vaikka Lymen borreliosin onkin bakteeri-infektio. (Oksi 2000.)

Neuroborreliosia epäiltäessä suositellaan likvoritutkimusta. Intratekaalinen eli selkäytimessä havaittava vasta-ainemuodostus tukee neuroborreliosin-diagnoosia. Näitä vasta-aineita löydetään vähintään 80 %:lta potilaista. Lymfocytaarinen pleosytoosi (vähintään 5 valkosolua/ μ l) käytännössä vahvistaa diagnoosin. Likvorista voidaan mitata myös kemokiini CXCL13:n pitoisuutta, joka usein nousee herkästi infektion alkuvaiheessa. CXCL13-pitoisuus myös laskee

nopeasti hoidon myötä. Sitä voidaankin tarvittaessa hyödyntää myös hoitovasteen seurantaan toisin kuin vasta-ainetasoja, joiden väheneminen ei korreloi luotettavasti hoidon tehon kanssa. On kuitenkin huomioitava, ettei CXCL13 kohoa spesifisti vain neuroborreliosisin yhteydessä, vaan se saattaa nousta myös esimerkiksi neurosyfiliksen, keskushermostolymfooman tai HIV-infektion seurauksena. (Kortela ym. 2021.) THL suosittaa seuraamaan Euroopan neurologiyhdistysten liiton (EFNS) kriteeristöä neuroborreliosisin diagnostiikassa (THL 2019).

Polymeraasiketjureaktiolla eli PCR-menetelmällä voidaan etsiä potilasnäytteestä borrelian DNA:ta. PCR:n herkkyys on kuitenkin heikko. Ilmeisesti bakteerimäärä borreliainfektiossa on niin vähäinen, etteivät spirokeetat useinkaan osu mukaan näytteeseen. Negatiivisesta tuloksesta ei siten voi tehdä johtopäätöksiä. (Oksi 2000.) Toisaalta positiivinen tulos varmistaa diagnoosin esimerkiksi seronegatiivisen potilaan kohdalla. PCR-testiin parhaiten soveltuvat nivelneste, aivo-selkäydinneste sekä kudospäätteet. (Oksi 2008.)

Kuvantamistutkimuksia saatetaan toisinaan käyttää neuroborreliosisin erotusdiagnostiikassa muiden neurologisten sairauksien poissulkuun (Kortela ym. 2021). Neuroborreliosisipotilaan pään magneettikuvassa ei välttämättä todeta poikkeavaa, eivätkä havaitutkaan löydökset ole spesifisiä. Myöhäisvaiheessa saatetaan erityisesti valkeassa aineessa havaita pesäkelöydöksiä, jotka sopivat demyelinoivaan prosessiin. Hoidon jälkeen näiden pesäkelöydösten kutistuminen on vaihtelevaa. (Lahdenne 2001.) Kuvantamistutkimus voi paljastaa myös esimerkiksi aivokalvontulehduksen eli meningiitin, verisuonitulehduksen eli vaskuliitin tai aivotulehduksen eli enkefaliitin (Kortela 2021).

5.2 Konventionaalinen hoito

Borreliosisin hoitokäytännöissä on vaihtelua paitsi eri maiden välillä, myös niiden sisällä riippuen hoitopaikasta. Bakteeri-infektiona borreliosisia hoidetaan kuitenkin ensisijaisesti antibiooteilla. (Oksi 2008.) Yleisenä käytäntönä on nelisen viikkoa kestävä kuuri, jonka oletetaan parantavan infektion. Tätä oletusta on kuitenkin kritisoitu, sillä tällä hetkellä ei kliinisessä käytössä ole yhtäkään indikaattoria, jolla infektion aktiivisuutta voitaisiin luotettavasti mitata. Kriittikin mukaan ennalta universaaliksi määritelty hoito saattaa johtaa esimerkiksi kliinisen kuvan väheksymiseen sekä virheellisiin oletuksiin hoidon jälkeen jatkuvien oireiden syistä. (Donta 2012.)

Infektion varhaisvaiheessa käytetään tyypillisesti kahden viikon pituista kuuria joko amoksisilliiniä, doksisykliiniä, kefuroksiimiaksetiilia tai atsitromysiiniä. Antibiooteista fluorokinoloneilla ja kefaleksiinilla ei ole tehoa borrelioosiin. Kuuria voidaan pidentää kahdesta kolmeen viikkoon mikäli potilaalla esiintyy EM-ihottuman lisäksi lievähkötä yleisoireita. Yleisoireiden ollessa voimakkaita tulee harkita suonensisäistä antibioottihoitoa, sillä spirokeetat ovat mahdollisesti jo levinneet verenkiertoon. Myös spontaanisti parantuneen ja aiemmin hoitamatta jääneen EM-ihottuman jälkihoitoa kahden viikon kuurilla suositellaan puolen vuoden sisällä, sillä infektio saattaa yhä edetä elimistössä. Hoitovaste varhaisvaiheessa on pääsääntöisesti erittäin hyvä. (Oksi ym. 2008.)

Disseminoituneen borreliosin kohdalla suositettiin Suomessa aikaisemmin suonensisäistä keftriaksonia, johon saatettiin harkinnan mukaan yhdistää jatkona oraalinen 1–3 kuukauden kestoinen kuuri amoksisilliiniä tai doksisykliiniä. (Oksi ym. 2008.) Nykyisin neuroborreliosia hoidetaan usein 2–4 viikkoa kestäväällä doksisykliini- tai keftriaksonihoidolla. Doksisykliinin annostus aikuisilla on yleensä 200 mg/vrk yhdessä tai kahdessa osassa, ja keftriaksonin 2 g/vrk. Vaikka doksisykliini on suun kautta otettava antibiootti, sitä pidetään yleisen näkemyksen mukaan yhtä tehokkaana varhaisen neuroborreliosin hoidossa kuin suonensisäisesti annettava keftriaksonia. Doksisykliini valikoituukin näistä herkästi ensilinjan hoidoksi, sillä se on edullisempi sekä helpommin annosteltavissa. Kansainvälisissä suosituksissa esimerkiksi enkefaliitin yhteydessä kuitenkin suositellaan käytettäväksi keftriaksonia. Amoksisilliini ei sovellu neuroborreliosin hoitoon, sillä se läpäisee veri-aivoesteen huonosti. (Kortela ym. 2021.) Neuroborreliosin optimaalisesta hoidon kestosta on vain vähän tutkimuksia. Tuoreessa norjalaisessa kaksoissokkotutkimuksessa (Solheim ym. 2022) vertailtiin oraalisen doksisykliinin tehokkuutta kahden ja kuuden viikon kuureina neuroborreliosin hoidossa. Eroja ei havaittu. (Solheim ym. 2022.)

Suuri osa neuroborreliosipotilaista toipuu hoidolla, joskin hermoston rakenteiden parantuminen voi kestää kuukausia (Kortela ym. 2021). Erityisesti lasten ennuste on oikein hyvä (Lahdenne 2001). Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että 24–48 % potilaista kokee yhä jatkuvia oireita ja toimintakyvyn häirtää vuoden kuluttua hoidosta (Solheim ym. 2022). 16 %:lta potilaista on vuoden jälkeen tehty neurologisia löydöksiä. Diagnoosin ja hoidon viivästyessä esimerkiksi pysyvien hermovaurioiden riski kasvaa. (Kortela ym. 2021.)

Nivelborrelioosissa yhdysvaltalainen suositus on ensisijaisesti kuukauden hoito doksisykliinillä tai amoksisilliinilla. Mikäli vaste jää heikoksi, voi olla perusteltua uusia hoitoa vaihtaa suomenlaiseseen keftriaksoniin. (Arvikar & Steere 2015.) Myös niveloireiston sammuminen onnistuneenkin hoidon jälkeen voi kestää pitkään, yli puolikin vuotta. Tämä viittaa siihen, että niveltulehdusten mekanismit ovat osin myös reaktiivisia eli immunologisten prosessien ajamia. Yhdysvaltalaisessa aineistossa noin 10 %:lla nivelborreliosipotilaista oireet eivät sammuneet, vaan jatkuivat antibiootihoidosta huolimatta. Toistaiseksi ei tiedetä johtuuko ilmiö autoimmunireaktiosta vai kenties sitkeästä infektiosta (Oksi ym. 2008.) Euroopassa tällainen persistoiva antibiootteihin reagoimaton artriitti on oireena harvinainen. (Wahlberg & Nyman 2009). Myöhäisvaiheen ihomanifestaatiot hoidetaan pääsääntöisesti oraalilla antibiootilla (Oksi & Koulu 2017).

Lymen borreliosin antibiootihoidon yhteydessä saattaa esiintyä spirokeettainfektioille ominainen Jarisch-Herxheimerin reaktiona (JHR) tunnettu komplikaatio. Tällöin aikaisemmat oireet pahenevat, ja lisäksi ilmaantuu tyypillisesti myös yleisoireita, kuten kuumetta sekä lihaskipuja. Oireita voidaan helpottaa kortikosteroideilla. JHR:n mekanismi on huonosti tunnettu, mutta aiheuttajaksi on esitetty muun muassa spirokeettojen kuollessa vapautuvia endotoksiineja. Noin 2–14% hoidettavista potilaista kehittää Jarisch-Herxheimerin reaktion. (Mikkilä 1997.)

6 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TAUSTA JA MENETELMÄT

6.1 Tutkimuskysymys

Tutkielma toteutettiin integroivana kirjallisuuskatsauksena. Tarkoituksena on kuvata ja analysoida monipuolisesti sekä kriittisesti tekijöitä, joiden tiedetään hankaloittavan Lymen borreliosisin diagnostiikkaa terveydenhuollossa. Näitä tekijöitä ei ole ennalta rajattu. Ainoa kriteeri on, että tekijöillä tulee olla negatiivinen vaikutus onnistuneeseen diagnostiikkaan. Onnistuneen diagnostiikan taas oletetaan sisältävän sekä diagnoosin oikea-aikaisuuden että tarkkuuden. Onnistuneen diagnostiikan oletetaan myös Lymen borreliosisin kohdalla johtavan pyrkimykseen hoitaa infektio. Katsauksen päämääränä on kartoittaa borreliosisin diagnostisten haasteiden lähteitä sekä merkitystä diagnostiselle prosessille, lääkärille ja potilaalle. Tutkimuskysymykseksi muotoiltuna: Millaiset Lymen borreliosisin diagnostiikkaan liittyvät tekijät voivat lisätä hoidon viivästymisen riskiä?

Hoidon viivästymiseen voivat myötävaikuttaa myös erilaiset potilaslähtöiset seikat, mutta tässä tutkielmassa käsitellään vain diagnostisesta prosessista kumpuavia tekijöitä. Katsaukseen sisällytetyistä artikkeleista tuli käydä ilmi tarkasteltujen tekijöiden mahdollinen rooli diagnoosin ja/tai hoidon viivästymisessä. Läpinäkyvyyden takaamiseksi tiedonhakuprosessi on kuvattu ja aineiston valinta perusteltu alla. Tutkimuskysymyksen, kirjallisuushaussa käytettävien hakusanon ja sisäotto- ja poissulkukriteerien määrittelyssä hyödynnettiin kartoittavaan katsaukseen soveltuvaa PCC-mallia (taulukko 1).

P	<i>Potilasryhmä</i>	<i>Lymen borreliosisiin sairastuneet</i>
C	<i>Käsite</i>	<i>Diagnostiikka</i>
C	<i>Konteksti</i>	<i>Diagnostiikan onnistumiseen negatiivisesti vaikuttavat tekijät (haasteet)</i>

TAULUKKO 1. PCC-malli.

6.2 Kirjallisuushaku

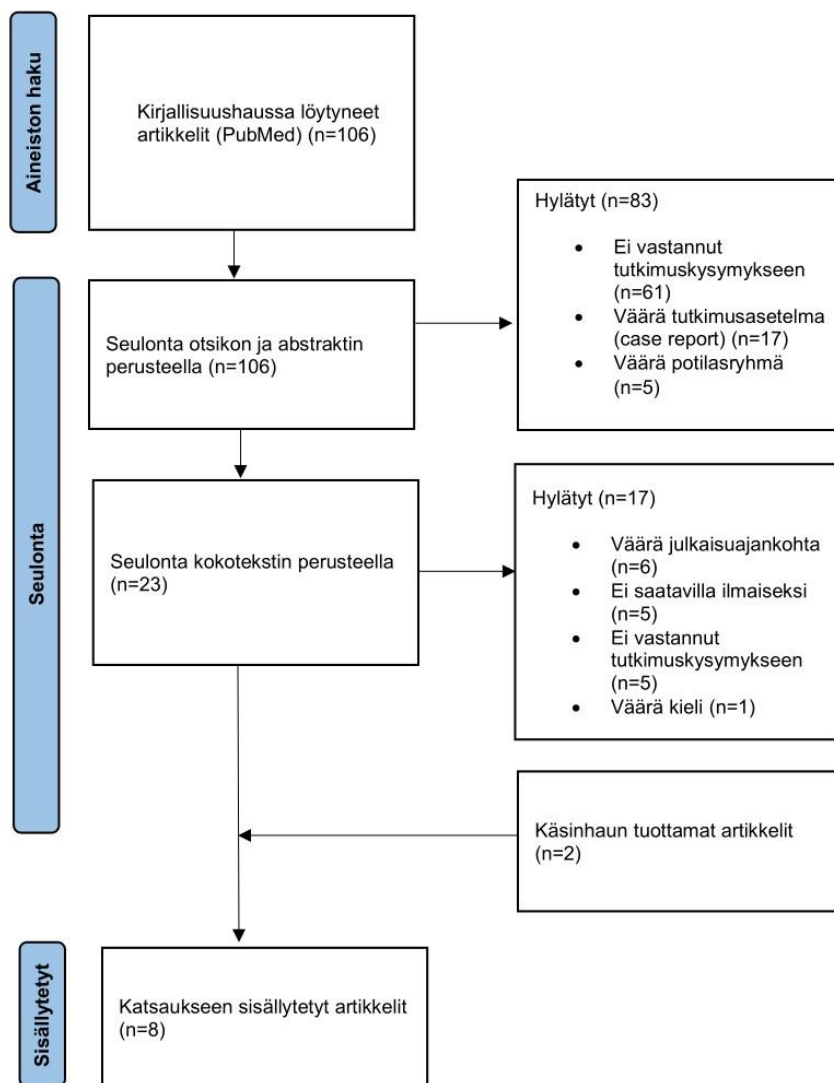
Kirjallisuushaku suoritettiin helmikuussa 2024 Medline (PubMed) -tietokantaa hyödyntäen. Hakulausekkeeksi muotoutui “((lyme disease[Title/Abstract]) AND (diagnos*[Title/Abstract])) AND (challenge*[Title/Abstract])”, jolloin vapaasanahaku kohdistui otsikon, tiivistelmän sekä kirjoittajan itsensä määrittelemiin avainsanoihin (Author Keywords). Haku tuotti 106 kirjallisuusviitettä. PubMed-tietokannasta ei löydy vertaisarvioitu/peer reviewed -rajausta, mutta pääasiassa sen sisältämä aineisto täyttää kriteerin. Hakua täydennettiin käsinhaulla.

Hyväksytyjen artikkelien tuli olla julkaistu vuosina 2000–2024. Lymen borrelioosi kuvattiin tieteelle vasta vuonna 1975, ja taudin diagnostiikka on kehittynyt varhaisista vuosista. Aikarajauksella pyrittiin varmistamaan, että havainnot ovat yhä relevantteja. Kaikki sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitelty tarkemmin taulukossa 2.

	Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Potilasryhmä	Lymen borrelioosia sairastavat	Muut
Tutkimusmenetelmä	Ei rajausta	
Mahdollinen tutkimusasetelma	Muut	Yksittäinen tapauskuvaus, "case report"
Sisältö vastaa tutkimuskysymykseen	Kyllä	Ei
Julkaisu	Koko teksti ilmaiseksi saatavilla (myös julkaisuprosessissa olevat hyväksytään)	Vain abstrakti saatavilla
Julkaisuajankohta	Julkaistu vuosina 2000-2024	Julkaistu ennen vuotta 2000
Julkaisukieli	Suomi, englanti, ruotsi	Muu kieli

TAULUKKO 2. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

Seulonnan jälkeen kaikki sisäänottokriteerit täytti lopulta kuusi artikkelia. Käsinhaku tuotti lisäksi kaksi artikkelia. Yleisin syy hylkäykselle oli, ettei artikkeli vastannut tutkimuskysymykseen. Toiseksi eniten artikkeleita hylättiin tutkimusasetelman takia (case report), ja kolmanneksi eniten julkaisuajankohdan perusteella. Seulontaprosessi on kuvattu alla PRISMA-kriteereitä mukailleen laaditussa vuokaaviossa (kuvio 2). Kirjallisuushaun tuottamista artikkeleista kaksi oli katsausartikkeleita, yksi ns. asiantuntija-artikkeli ja viisi alkuperäistutkimuksia. Kaikki katsaukseen sisällytetyt artikkelit sekä niiden keskeisimmät löydökset on koottu Liitteeseen 1.



KUVIO 2. PRISMA-vuokaavio.

7 DIAGNOSTISET HAASTEET

Kirjallisuushaun tuottamat artikkelit lähestyivät Lymen borrelioosin diagnostiikan ongelma-kohtia useasta erilaisesta näkökulmasta. Artikkeleista kolme käsitteli ainoastaan borrelioosin varhaisvaihetta erityisesti ihomanifestaatioihin liittyvien diagnostisten haasteiden kannalta (Aucott ym. 2009; Eriksson ym. 2013; Schotthoefer ym. 2022). Yksi artikkeleista kuvasi borrelioosin kiistanalaisesta luonteesta kumpuavien potentiaalisesti vahingollisten asenteiden merkitystä terveydenhuollossa (Fagen ym. 2024). Artikkeleista neljä eritteli diagnostiikkaa vaikeuttavia sekä hoidon viivästymiselle altistavia tekijöitä suhteellisen laaja-alaisesti (Perronne 2014; Van Hout 2018; Hirsch ym. 2020; Bobe ym. 2021).

7.1 EM-ihottuman merkitys varhaisvaiheessa

Borrelioosin varhaisvaiheen ihomanifestaatioiden moni-ilmeisyys on hyvin merkittävä diagnostiikkaa hankaloittava tekijä (erit. Aucott ym. 2009; Eriksson ym. 2013; Schotthoefer ym. 2022). Myös punkin pureman huomaamatta jääminen vaikeuttaa tunnetusti oireiden yhdistämistä borrelioosiin (mm. Eriksson ym. 2013; Bobe ym. 2021). Eriksson ym. (2013) tarkastelivat ihotautiklinikalle ohjattuja PCR-positiivisia potilaita, joilla oli joko EM- tai MEM-ihottuma. Ilmenemismuodot olivat vaihtelevia, ja vain 24 % potilaista oli havainnut edeltävän punkinpureman. 50 % potilaista oli tutkimuksen alussa seropositivisia. Ihomanifestaatioiden morfologinen vaihtelu, punkkihavainnon puuttuminen sekä seronegatiivisten potilaiden suuri osuus infektion varhaisvaiheessa vaikuttivat taustalla siinä, ettei EM-ihottuman diagnoosi perusterveydenhuollossa ollut onnistunut. Suurimmalle osalle potilasta oli lähetteessä kirjattu diagnoosiksi "dermatitis non specificata". Havainnoista voidaan päätellä, että EM-ihottuman alidiagnostiikka lienee yleistä jopa endeemisillä alueilla. (Eriksson ym. 2013.)

Schotthoefer ym. (2022) ovat tutkimuksessaan samoilla linjoilla: he toteavat, että EM-ihottuman tunnistaminen on hyvin haastavaa jopa kokeneille klinikoille, ja mukana on paljon subjektiivista tulkintaa. Aucott'n ym. (2009) tapausarjassa 23 % myöhemmin varmistetuista EM-ihottumista oli aluksi diagnosoitu väärin, vaikka tutkimus toteutettiin korkean borrelioosiriskin alueella. Kehämäinen EM (ns. bull's eye pattern) mielletään usein varhaisvaiheen ihomanifestaation tyypillisimmäksi muodoksi (Schotthoefer ym. 2022). Tähän kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyissä alkuperäistutkimuksissa kehämäisen ihottuman yleisyys vaihteli huomattavasti.

Schotthoeferin ym. (2022) tutkimusaineistossa kehämäisiksi oli luokiteltavissa vain 6 % kaikista tarkastelluista borrelian aiheuttamista EM-ihomuutoksista, kun taas Hirschin ym. (2020) kohorttitutkimuksessa lähes 70 % raportoiduista ihomuutoksista oli kehämäisiä.

Erityisen suuri riski virheelliseen diagnoosiin borrelioosin varhaisvaiheessa on kuitenkin niillä potilailla, joilta ihomanifestaatio puuttuu kokonaan (erit. Aucott ym. 2009, Hirsch ym. 2020; Bobe ym. 2021). Hirschin ym. (2020) aineistossa hieman yli 30 % potilaista ei ollut havainnut minkäänlaista ihomuutosta. Heidän hoitonsa aloitus oli terveydenhuollossa viivästynyt todennäköisemmin kuin niillä potilailla, jotka raportoivat ihomuutoksesta. Aucott'n ym. (2009) tutkimuksessa peräti 54 % niistä seropositiivisista potilaista, joilta ihottuma puuttui, oli aikaisemmin diagnosoitu väärin. Kliinikoilla onkin suuria hankaluuksia tunnistaa tämän potilasryhmän epäspesifejä ja usein lähinnä virusinfektiota muistuttavia oireita. Haavoittuvaisen tästä ryhmästä tekee myös se, ettei heitä pääsääntöisesti sisällytetä borrelioosin hoito- ja seurantatutkimuksiin. Ilmenemismuodon diagnostisista tai hoidollisista erityispiirteistä ei siksi juurikaan ole tietoa. (Aucott ym. 2009.)

Mahdollisten seronegatiivisten potilaiden määrään tai väärin diagnoosien yleisyyteen tässä ryhmässä ei Aucott'n ym. (2009) tutkimuksessa voitu ottaa kantaa. Tiedetään kuitenkin, että juuri serologisten testien huomattava epäherkkyys asettaa erityisen heikkoon asemaan potilaat, joilta EM-ihottuma puuttuu (Bobe ym. 2021). Heidän tapauksessaan ei välttämättä mikään kliinisessä kuvassa tai laboratoriotuloksissa johdata epäilyksiä juuri borrelioosiin.

7.2 Oireiston monimuotoisuus

Oireiston monimuotoisuus sekä kliiniseen kuvaan liittyvät erotusdiagnostiset hankaluudet ovat merkittävä tekijä myös taudin myöhäisemmissä vaiheissa (Perronne 2014; Van Hout 2018; Bobe ym. 2021). Diagnostiikka hankaloituu erityisesti silloin, kun borrelioosin ensioireet ilmenevät vasta taudin edettyä jo pidemmälle (Van Hout 2018). Lymen borrelioosia kutsutaan ”suureksi matkijaksi”, sillä oirekuva on hyvin vaihteleva ja usein päällekkäinen monien yleisten sairaustilojen kanssa (Bobe ym. 2021). Borrelioosi muistuttaa usein suuresti esimerkiksi erilaisia tulehdussairauksia sekä autoimmuunitiloja (Perronne 2014). Oireet saatetaan myös virheellisesti yhdistää erilaisiin ikääntymiseen liittyviin rappeumasairauksiin, kuten artriittiin tai dementiaan (Van Hout 2018). Bobe ym. (2021) huomauttavat katsauksessaan, että myös esimerkiksi COVID-19 epäspesifeine oireineen saattaa nykyään hankaloittaa erotusdiagnostiikkaa.

Hirsch ym. (2020) havaitsivat kohorttitutkimuksessaan, että hoidon viivästymiselle terveydenhuollossa altisti borrelioosipotilaan raportoima aikaisemmin saatu diagnoosi fibromyalgiasta, kroonisesta väsymysoireyhtymästä (CFS) tai migreenistä. Borrelioosia edeltänyt diagnoosi kroonisesta väsymysoireyhtymästä moninkertaisti hoidon viivästymisen todennäköisyyden (OR = 5.02) verrattuna heihin, joilla tätä diagnoosia ei ollut. Koska borrelioosin ja CFS:n oireisto on osin päällekkäinen, ei kliinikko välttämättä osaa erottaa borrelioosin oireita erilliseksi tilaksi. Saattaa myös olla, että tutkimuksen potilailla CFS on myöhemmin diagnosoitu väärin borrelioosiksi, tai borrelioosi on alun perin diagnosoitu väärin CFS:ksi. CFS-diagnosoitujen potilaiden pieni määrä tutkimusjoukossa tulee kuitenkin huomioida ja havaintoa pitää alustavana. (Hirsch ym. 2020.)

Aucott ym. (2009) havaitsivat omassa aineistossaan, että 41 % varhaisvaiheessa aluksi väärin diagnosoiduista potilasta oli saanut jotakin borrelioosin hoitoon riittämätöntä antibioottihoitoa ennen diagnoosin varmistumista. Eriksson ym. (2013) huomauttavat, että tällaiset riittämättömät antibioottikuurit saattavat osaltaan muokata kliinistä kuvaa epätyypillisemmäksi hankaloitteen myöhempää diagnostiikkaa entisestään. Myös sopimattomat hoidot ennen diagnoosin varmistumista voivat siis muovata oirekuvaa diagnostiikan kannalta epäedulliseen suuntaan.

7.3 Vuodenajan sekä maantieteellisen alueen vaikutus

Borrelioosin oireiden alku aktiivisen punkkikauden ulkopuolella hankaloittaa diagnostista päätelyä (Van Hout 2018). Hirsch ym. (2020) tutkimuksessa hoidon viivästymisen todennäköisyys oli huomattavasti korkeampi niillä potilailla, jotka diagnosoitiin marraskuun ja huhtikuun välisenä aikana verrattuna muina aikoina diagnosoituihin. Koska borrelioosia esiintyy vähemmän talvikuukausina, hoitohenkilöstö ei välttämättä yhtä herkästi yhdistä oireita borrelioosiin kyseisenä vuodenaikana. Borrelioosin oireet voivat kuitenkin ilmetä mihin vuodenaikaan tahansa. (Hirsch ym. 2020.)

Myös maantieteellisellä sijainnilla on vaikutusta siihen, kuinka perusteellisesti Lymen borrelioosin mahdollisuus huomioidaan diagnostiikassa. Fagen ym. (2024) havaitsivat tutkimuksessaan, että lääkärit määräsivät potilaan pyytämän borrelioositestin herkemmin borrelioosille endeemisillä alueilla kuin muualla. Endeemisillä alueilla lääkärit myös todennäköisemmin pitivät positiivista laboratoriotulosta viitteenä borrelioosista. Lisäksi ei-endeemisillä alueilla lääkärit todennäköisemmin kielsivät borrelioosin mahdollisuuden sellaistenkin potilaiden kohdalla,

joilla oli klassinen EM-ihottuma. Aineistossa endeemisillä alueilla asuvat borreliosisipotilaat saivat diagnoosin kaiken kaikkiaan keskimäärin nopeammin ja tapaamalla määrällisesti vähemmän lääkäreitä kuin ei-endeemisellä alueella asuvat. (Fagen ym. 2024.)

7.4 Diagnostisten välineiden vajavaisuudet

Serologisiin testeihin liittyvät ongelmat sekä ns. kultaisen standardin puuttuminen Lymen borreliosisin laboriodiagnostiikasta ovat merkittäviä diagnostiikan onnistumiseen negatiivisesti vaikuttavia tekijöitä (Perronne 2014; Van Hout 2018). Erityisesti myöhäisvaiheen borreliosisin diagnostiikka pohjaa serologiaan. Perronnen (2014) mukaan ylimitoitettu luottamus kaksiportaiseen vasta-ainetestaukseen kuitenkin vääristää diagnostiikkaa. Perronne painottaa, että menetelmään usein sisältyvien ELISA-testien herkkyys on riittämätön ja viittaa tässä yhteydessä Marangonin ym. (2005), Agüero-Rosenfeldin (2008), Angin ym. (2011) sekä Wojciechowska-Koszkon (2011) tutkimuksiin, joissa testien sensitiivisyys vaihteli välillä 34–70,5 %. Erityisesti taudin alkuvaiheessa diagnoosin kliininen perusta onkin välttämätön. Perronne (2014) huomauttaa osalla lääkäreistä olevan kuitenkin virheellinen käsitys, että jopa varhaisvaiheen borreliosisin diagnosointi edellyttää laboriovarmennusta.

Nykyisillä testausmenetelmillä osa potilaista saa myöhäisvaiheessakin negatiivisen tuloksen borreliosisista huolimatta. Seronegatiivisuuteen johtavia tekijöitä tunnetaan lukuisia. Tällaisia ovat esimerkiksi käytettyjen serologisten testien mielivaltaiset raja-arvot, vasta-aineiden immunokompleksinmuodostus, eri alueilla samanaikaisesti esiintyvien borrelialajien ja -alalajien suuri määrä sekä mahdolliset oheisinfektiot, jotka voivat muokata oirekuvaa sekä immuunivastetta. Myös testien kalibrointiin liittyy kriittisiä kysymyksiä. (Perronne 2014.)

Vasta-ainetestien tarkkuuden lisäksi eri analyysien heterogeenisyys, korkea väestön seropositiivisuus endeemisillä alueilla sekä puutteet testien kliinisessä validoinnissa hankaloittavat menetelmien soveltamista sekä edesauttavat diagnoosin ja hoidon viivästymistä (Van Hout 2018). Joidenkin analyysimenetelmien, erityisesti Western immunoblotin, huomattava tulkinnanvaraisuus altistaa osaltaan virheille. Olennaista on myös, että nykyisin kliinisessä käytössä olevilla serologisilla menetelmillä ei voida osoittaa onko infektio aktiivinen vai ei. (Bobe ym. 2021.)

Aucott ym. (2009) pohtivat myös aikaisemman antibioottialtistuksen mahdollista yhteyttä seronegatiivisuuteen sekä serologisten testien luotettavuutta tällaisilla potilailla. Heidän aineis-

tossaan seronegatiiviset, epäspesifein infektiioirein oireilevat diagnosoimattomat potilaat olivat huomattavasti suuremmalla todennäköisyydellä altistuneet antibiooteille ennen borrelia-vasta-aineiden tutkimista, kuin positiivisen tuloksen saaneet potilaat. Bobe ym. (2021) vahvistavat katsauksessaan tämän havainnon: aikaisempi antibioottialtistus vähentää vasta-aineiden muodostusta, ja siksi nykyiset testit ovat erityisen epäherkkiä tällaisilla potilailla.

Diagnoosin pohjaaminen epäsuoriin ja epätäydellisiin vasta-ainemenetelmiin jättää etenkin seronegatiiviset potilaat hankalaan asemaan. Kliinikot se ajaa helposti turvautumaan heikkoihin vaihtoehtoihin diagnooseihin ja määrittelemään oireiston esimerkiksi idiopaattiseksi, psykosomaattiseksi tai taustaltaan degeneratiiviseksi. Tällöin diagnostiikka epäonnistuu, ja seuraukset potilaille voivat olla hyvin vakavat. (Perronne 2014.) Van Hout (2018) huomauttaa katsauksessaan, että kliinikoiden tietoisuus borreliosisista on tutkimusten valossa yleisesti ottaenkin matalalla tasolla.

Keskustelua on viime aikoina herättänyt myös ICD-järjestelmän puutteiden vaikutus diagnostiikkaan: borreliosisin kohdalla järjestelmä keskittyy lähinnä taudin akuuttiin muotoon, eikä huomioi riittävästi sen erilaisten manifestaatioiden monimuotoisuutta (Van Hout 2018). ICD-11, jonka käyttöönottoa Suomessakin valmistellaan, tuo kuitenkin hieman kohennusta tilanteeseen. Sen sisältämät uudet koodit mahdollistavat joidenkin akuuttiin ja/tai krooniseen borreliosisiin liittyvien vakavampien komplikaatioiden kattavamman kuvauksen (Fagen ym. 2024.)

7.5 Asenteellisuus terveydenhuollossa

Fagen ym. (2024) tarkastelevat borreliosia ns. kiistanalaisena sairautena (engl. contested illness). He arvioivat, että vaikka borreliosisin aiheuttajapatogeeni tunnetaan, on tauti laskettava kiistanalaisten sairauksien joukkoon. Kiistanalaisina on lääketieteen historiassa aina pidetty sairauksia, joiden biologinen perusta on huonosti tunnettu. Fagenin ym. (2024) oletuksena on myös, että kiistanalaisuuden leimaa kantaviin sairauksiin liittyy lääkäreiden keskuudessa usein negatiivisia ja vähätteleviä asenteita, joiden seurauksena potilaiden oireita ei aina pidetä todellisina tai oikeutettuina. Vakavimmillaan tämä asetus altistaa potilaan henkiselle väkivallalle lääkäri-potilassuhteessa. Näistä lähtökohdista Fagen ym. (2024) erittelevät tutkimuksessaan borreliosisipotilaiden kokemuksia terveydenhuoltojärjestelmässä. He esittävät, että oikeaa diagnoosia etsiessään borreliosia sairastavat kohtaavat usein ns. lääketieteellistä harhauttamista

(engl. medical gaslighting), mikä altistaa heidät diagnoosin viivästymiselle, väärille diagnooseille sekä diagnoositta jäämiselle. Harhauttamisen käsitettä avatessaan Fagen kumppaneineen viittaa Fielding-Singhin ja Dmowskan (2022) määritelmään harhauttamisesta sellaisena vahingollisena toimintana, jossa pyrkimyksenä on saada toinen henkilö kyseenalaistamaan oma mielenterveytensä sekä omien kokemustensa todenperäisyys ja oikeutus.

Fagenin ym. (2024) aineistossa suurin osa borreliosisipotilaista koki, että oireisiin keskittymisen sijaan heidän huolensa oli terveydenhuollossa mitätöity ylireagoitina. Muita tutkimusjoukon lääkärikokemuksista yleisesti nousevia mahdollisia harhauttamisen tekniikoita olivat muun muassa oireiden liittäminen mielenterveyshäiriöihin, ahdistukseen, stressiin tai ikääntymiseen, oireiden psykosomaattisella laadulla vihjailu sekä ilmeisten borreliosiin viittaavien löydösten ohittaminen. Potilaiden vastauksissa ei ollut harvinaista, että klinikko oli jättänyt positiivisen laboratoriotuloksen tai selkeän EM-ihottuman huomiotta. Seurauksena oli hedelmättömiä konsultaatioita, jotka viivästyttivät borreliosisin diagnosointia. Tutkimusjoukossa potilaat olivatkin tyypillisesti tavanneet lukuisia lääkäreitä ennen oikean diagnoosin saamista: mediaani oli 10 lääkäriä. (Fagen ym. 2024.) Fagen ym. (2024) painottavat, että diagnoosin ja hoidon viivästyessä oireiden kroonistumisen riski kasvaa, ja lisäksi harhauttamisen kokemus itsessään saattaa aiheuttaa potilaille negatiivisia psykologisia seurannaisvaikutuksia.

8 POHDINTA

Tarkastellun kirjallisuuden perusteella sekä diagnoosin että hoidon viivästyminen on yleinen ilmiö borrelioosipotilaiden kohdalla (Bobe ym. 2021). Tämän katsauksen tarkoituksena oli kuvata ja analysoida Lymen borrelioosin diagnostisen prosessin onnistumiseen negatiivisesti vaikuttavia tekijöitä sekä näiden tekijöiden suhteita hoidon viivästyminen riskiin. Katsaukseen sisällytetyistä artikkeleista ilmeni, että huomattava osa diagnostiikan haasteista liittyy suoraan borrelioosin perusluonteeseen: oireiden monisärmäisyyteen sekä taudinkuvan yksilöllisyyteen. Lisäksi nykyisten laboratoriodiagnostisten menetelmien hyödynnettävyyteen sisältyy lukuisia merkittäviä rajoituksia. Toistuvasti esiin nousivat myös puutteet klinikoiden tiedoissa ja taidoissa koskien borrelioosin tautimekanismeja sekä diagnostisten työkalujen soveltamista. Lisäksi borrelioosiin viittaavien oireiden vähättely viivästyttää oikean diagnoosin saantia.

EM-ihottuman merkitystä taudin varhaisvaiheen diagnostisena perustana korostetaan voimakkaasti, sillä se on ainoa juuri borrelioosille spesifinen tyyppioire. Ihottuman puute onkin hyvin merkittävä diagnostinen haaste taudin varhaisvaiheessa (erit. Aucott ym. 2009, Hirsch ym. 2020). Koska EM-ihomuutos kehittyy vain noin puolelle kaikista sairastuneista (Oksi ym. 2008), on arviolta puolella potilaista tästä seikasta johtuva kohonnut diagnoosin ja hoidon viivästyminen riski jo diagnostisen prosessin alkuvaiheessa. Myös EM-ihottuman lukuisat erilaiset ilmenemismuodot voivat hämmäntää klinikkoa (erit. Aucott ym. 2009; Eriksson ym. 2013; Schotthoefler ym. 2022). Schotthoefler ym. (2022) huomauttavat, että kehämäinen EM-ihottuma (ns. bull's eye pattern) korostuu muun muassa lääketieteellisissä oppimateriaaleissa. Tämä saattaa yksipuolistaa lääkärin mielikuvaa ihomanifestaatioiden monimuotoisuudesta. (Schotthoefler ym. 2022.)

Borrelioosin oireisto on hyvin kirjava, ja saattaa muistuttaa kaikissa vaiheissaan huomattavasti lukuisia muita yleisiä sairaustiloja (esim. Bobe ym. 2021). Tätä katsausta laadittaessa kirjallisuushaku tuotti erityisesti infektion myöhäisvaiheen oireita koskien huomattavan paljon tapauskuvauksia erilaisista ”epätyypillisistä” manifestaatioista. Tapauskuvaukset päätettiin kuitenkin jättää katsauksen ulkopuolelle, sillä päämääränä oli kuvata diagnostiikan haasteita yleisellä tasolla. Näiden tapauskuvauksen suuren määrän voinee silti nähdä heijastelevan borrelioosin poikkeuksellisen yksilöllisen taudinkuvan diagnostista merkitystä. Herää kysymys, kuinka tyyppillisiä erilaiset ”epätyypilliset” manifestaatiot todella ovat kokonaisuutena. Borrelia kykenee

infektoimaan lähes minkä tahansa elinjärjestelmän, ja klinikon tulisikin aina pitää mielessään borrelioosin mahdollisuus, vaikka siihen viittaavia tyypillisiä oireita ei potilaalla olisikaan.

Borrelioosin laboriodiagnostiikan haasteiden ytimessä ovat kultaisen standardimenetelmän puute sekä huomattavat ongelmat yleisesti hyödynnetyn kaksiportaisen vasta-ainetestauksen herkkyydessä ja tulkinnassa (Perronne 2014; Van Hout 2018). Negatiivisella vasta-ainetestillä ei borrelioosia voi missään infektion vaiheessa sulkea pois. Erityisen alhainen näiden testien herkkyys on etenkin taudin alkuvaiheessa sekä sellaisilla potilailla, jotka ennen testausta ovat altistuneet antibiooteille (Bobe ym. 2021). Lisäksi epäluotettavilla menetelmillä on myös epidemiologista merkitystä, kun arvioidaan esimerkiksi borrelioosin todellista insidenssiä, prevalenssia tai eri borrelia-lajien roolia infektioiden aiheuttajina.

Artikkelien perusteella merkittävä ongelma on myös klinikoiden tiedon puute borrelioosin tautiprosessista, esiintyvyydestä sekä oirekuvan vaihtelevuudesta. Lisäksi diagnostiikka saatetaan virheellisesti perustaa kokonaan herkkyydeltään riittämättömiin laboriodiagnostisiin menetelmiin. Borrelioosi on usein hyvin hankala diagnosoitava jopa kokeneelle ja taitavalle lääkärille. Siksi onkin huolestuttavaa, että osa lääketieteen harjoittajista ei tunne borrelioosin diagnostiikkaan liittyviä virhelähteitä.

Mahdollisesti osittain tähän ymmärryksen puutteeseen saattavat liittyä myös Fagenin ym. (2024) kuvaamat klinikoiden vähättelevät asenteet borrelioosipotilaita kohtaan. Fagenin ym. tutkimus ei ole lääketieteen alalta, vaan tarkastelee ja tulkitsee potilaiden kokemuksia sekä borrelioosidiagnoosin viivästyminen sosiologian ja psykologian viitekehyksistä käsin. Aineistossa potilaiden lääkärikokemukset ovat selvästi negatiivisia ja potentiaalisesti vaikuttaneet heikentävästi heidän mielenterveyteensä. Borrelioosin kantama kiistanalaisen sairauden leima ja siitä seuraava lääkäreiden vähättelevä asenne tautia kohtaan ovat yksi mahdollinen selitysmalli, mutta ilmiön mekanismeja olisi syytä tutkia vielä tarkemmin ja laajemmasta näkökulmasta. Lääketieteellinen harhauttaminen on todellinen ilmiö, jota tiedetään esiintyvän potilas-lääkärisuhteissa muun muassa kroonisen väsymysoireyhtymän, migreenin, fibromyalgian, borrelioosin sekä koronavirusinfektion pitkäaikaisoireiden (eng. long covid) yhteydessä (Au ym. 2022). Harhauttamisen ja muiden diagnostiikkaa häiritsevien tekijöiden suhde ja rajanveto jää kuitenkin Fagenin ym. (2024) tutkimuksessa avoimeksi.

Borrelioosi on infektio tauti, jonka kohdalla varhainen diagnoosi ja hoidon aloitus ovat kriittisessä asemassa, sillä hoidon viivästyminen altistaa potilaat infektion leviämislle, vakavammalle tautimuodolle, hoitovasteen heikentymislle sekä oireiston kroonistumiselle. Kroonisen

taudin kehittymistä voidaankin pitää yhtenä tehottoman diagnostisen prosessin vakavimmista seurauksista. Hirsch ym. (2020) tutkimuksessa 31 %:lla tutkimusjoukon potilasta aika oireiden alusta hoidon aloitukseen oli yli 30 vuorokautta. Tässä ryhmässä PTLDS:n kehittymisen todennäköisyys oli yli kaksinkertainen verrattuna niihin potilaisiin, joilla hoito aloitettiin ensimmäisen kuukauden kuluessa. (Hirsch ym. 2020.) Viivästyneen hoidon selkeä yhteys vakavampien komplikaatioiden sekä oireiden kroonistumisen riskiin on todettu myös taustakirjallisuudessa. Kroonistuneiden oireiden inhimilliset sekä yhteiskunnalliset kustannukset ovat merkittävät, ja kuten Hirsch kollegoineen (2020) esittää, juuri hoidon aloitusta viivästyttäviin tekijöihin puuttuminen saattaa olla avain PTLDS:n kehittymisen ehkäisyyn.

Eräs tämän tutkielman tavoitteista oli kartoittaa lähtökohtia Lymen borrelioosin diagnostiikan täsmällisyyden sekä oikea-aikaisuuden parantamiseen. Diagnostisen prosessin ajoittaista tehotomuutta heijastelee osaltaan Fagenin ym. (2024) havainto borrelioosipotilaiden hoitopoluilta: mediaani konsultoitujen lääkärien lukumäärälle ennen diagnoosia oli 10. Diagnostiikkaa haastavat tekijät ovat kompleksisia ja kietoutuvat toisiinsa monin tavoin diagnostisen prosessin eri vaiheissa. Useimpiin tekijöihin on kuitenkin mahdollista vaikuttaa, kun niiden merkitys ensin tiedostetaan.

Tarve herkemmille laboratoriodiagnostisille menetelmille sekä lääkärien lisäkoulutukselle on ilmeinen. Ymmärrystä tällä hetkellä käytettävien serologisten testien vajavaisuuksista sekä borrelioosin oireiden ympärivuotisesta esiintymisestä tulisi lisätä. Lymen borrelioosin onnistuneen diagnostiikan perusta on kliinikko, jonka tiedot ja taidot ovat kattavat ja ajantasaiset, ja joka hahmottaa myös oman osaamisensa rajat sekä diagnostiikan virhelähteet. Myös harhauttamisen konseptia saattaisi olla syytä tehdä tutummaksi lääketieteellisessä yhteisössä, jotta klinikot osaisivat perusteellisemmin reflektoida omaa toimintaansa potilaan etu edellä. Vaikka lääkäri olisikin epävarma diagnoosista, voi hän omalla toiminnallaan vaikuttaa siihen, että potilas kuitenkin kokee tulleen kuulluksi ja arvostavasti kohdatuksi. Lisäksi Perronne (2014) painottaa, että etenkin seronegatiivisten potilaiden suhteen tarvitaan kokonaan uusi diagnostinen lähestymistapa. Hän esittää, että saattaisi olla perusteltua hyödyntää näiden potilaiden kohdalla herkemmin erilaisia pragmaattisia diagnostisen päättelyn keinoja, kuten vastetta antibioottihoitoon (Perronne 2014).

Merkittävimpiä kaikkien haasteiden taustalla vaikuttavia tekijöitä lienee kuitenkin tutkimuksen – ja ennen kaikkea sen rahoituksen – puute. Bobe ym. (2021) painottavat katsauksessaan, että

tutkijayhteisöltä puuttuu rahoitus kunnolla edistää tieteellisen ja kliinisen ymmärryksen karttamista Lymen borreliosista sekä kehittää uusia lähestymistapoja taudin ehkäisyyn, diagnostiikkaan ja hoitoon. Yhdysvaltain terveystieteiden tutkimuskeskus NIH, maailman suurin valtiollinen biolääketieteellisen tutkimuksen rahoittaja, investoi vuosittain Lymen borreliosin tutkimukseen huomattavasti vähemmän kuin moniin muihin infektioitauteihin. Rahoituksen määrä ei myöskään ole juuri lisääntynyt viimeisten vuosikymmenten aikana huolimatta borreliosin ilmaantuvuuden muutoksista. Esimerkiksi NIH:n malarian tutkimukseen kohdistama rahoitus vastaa suuruudeltaan noin 101 000 Yhdysvaltain dollaria jokaista Yhdysvalloissa vuosittain todettua tapauskohden. Lymen borreliosin kohdalla tutkimusrahoitus jokaista uutta tapauskohden on 63 dollaria, kun laskelmissa hyödynnetään arvioita taudin ilmaantuvuuden todellisesta tasosta. (Bobe ym. 2021.) On syytä kysyä, miksei borreliositutkimusta priorisoida enemmän, vaikka taudin kansanterveydellinen merkitys on voimakkaassa kasvussa.

Ilman luotettavampia diagnostisia menetelmiä sekä syvällisempää ymmärrystä Lymen borreliosin tautimekanismeista lienee hyvin hankalaa karistaa kiistanalaisen sairauden maine tämän infektioaudin yltä ja luoda diagnostiikalle sellaiset suuntaviivat, joihin potilas ja lääkäri voivat paremmin luottaa. Tarvitaan lisää tutkimusta siitä, kuinka usein borreliosidiagnoosi tarkalleen ottaen viivästyy ja millaisia terveydellisiä, taloudellisia, sosiaalisia sekä yhteiskunnallisia vaikutuksia diagnostiikan epäonnistumisella on. Olisi myös tärkeää selvittää tarkemmin sekä borreliosin todellista ilmaantuvuutta että kroonisten oireiden prevalenssia Suomessa.

Tähän kirjallisuuskatsaukseen sisältyy joitakin rajoituksia. Kirjallisuushaku suoritettiin tietyinä ajanhetkenä tietyin rajatuin hakusanoin, ja tällaiseen prosessiin liittyy aina valintaharhan riski. Katsaukseen sisällytetyt artikkelit olivat luonteeltaan ja asetelmaltaan hyvin heterogeenisiä. Toisaalta tätä voidaan pitää vahvuutena, sillä diagnostisten haasteiden eri ulottuvuuksia käsiteltiin monipuolisesti ja erilaisista näkökulmista. Toisaalta eroja oli myös artikkelien taustaoletuksissa sekä esimerkiksi borreliosipotilaan määritelmässä: osa alkuperäistutkimuksista edellytti osallistujilta laboratoriovarmennusta infektiosta, osa ei. Fagenin ym. (2024) tutkimuksessa ei tehty eroa sen suhteen, sairastiko vastaaja akuuttia vai kroonista borreliosia. Tässä tutkimuksessa vastaajat myös kerättiin potilasjärjestöistä, ja siksi on todennäköistä, että hankalamminkin diagnosoitavat tapaukset korostuivat kyseisessä aineistossa. Myös Erikssonin ym. (2013) aineisto koostui diagnostisesti erityisen haastavista potilaista, sillä klassisimpia ihomuutoksia ei todennäköisesti yhtä herkästi lähetetä perusterveydenhuollosta ihotautipoliklinikalle. Tällaiset tekijät saattavat vaikuttaa tuloksiin sekä hankaloittaa havaintojen vertailua. On syytä myös tuoda esiin, että Boben ym. (2021) katsauksessa osalla kirjoittajista oli taloudellisia kytköksiä

erilaisiin terveystieteen yrityksiin: kirjoittajia oli 31, ja heistä 6 ilmoitti kytköksistä. Muissa artikkeleissa todettiin, ettei eturistiriitoja ole.

Yleisesti ottaen kirjallisuuskatsaukseen valikoituneiden artikkelien havainnot olivat kuitenkin keskenään yhteneväisiä, mikä lisää katsauksen tulosten luotettavuutta. Huomionarvoista on, että pääosin suomenkielisestä diagnostiikkaa koskevasta taustakirjallisuudesta välittyi tarkasteltuja artikkeleita suurempi luottamus vasta-ainetestien herkkyyteen sekä sovellettavuuteen. Seronegatiivisten potilaiden diagnostiikkaan ei juuri otettu kantaa, toisin kuin katsauksessa tarkastelluissa artikkeleissa, joissa tämän potilasryhmän nähtiin olevan erityisen haavoittuvassa asemassa. Tämän katsauksen perusteella saattaisi olla syytä syventää suomalaista lääketieteellistä keskustelua seronegatiivisuuden merkityksestä borrelioosin diagnostiikassa.

Kahdeksasta tarkastellusta artikkelista viisi oli yhdysvaltalaisia (Aucott ym. 2009; Hirsch ym. 2020; Bobe ym. 2021; Schotthoefer ym. 2022; Fagen ym. 2024), joskin Fagenin ym. (2024) aineistossa oli potilaita 28:sta eri maasta. Kolme artikkelia (Eriksson ym. 2013; Perronne 2014; Van Hout 2018) oli eurooppalaisia. Tässä yhteydessä on huomattava, että koska Pohjois-Amerikan ja Euroopan borreliaprofiilit eroavat, ei Yhdysvaltojen diagnostiikkaa, hoitokäytäntöjä tai näistä tehtyjä päätelmiä voida aina soveltaa suoraan Euroopan olosuhteisiin tai toisinpäin (Wahlberg & Nyman 2009).

Katsauksen laadinnassa on noudatettu hyvää tutkimuskäytäntöä sekä eettisiä periaatteita (Tampereen yliopisto n.d.). Kirjallisuushaku vaiheineen on kuvattu, ja tulokset pyrittiin avaamaan selkeästi. Katsaus lisää ymmärrystä borrelioosin diagnostiikkaa hankaloittavista tekijöistä, näiden tekijöiden suhteista hoidon viivästymisen riskiin sekä viivästymisen mahdollisista seurauksista. Tällaisia syy-seuraussuhteiden ketjuja on hyvin olennaista oppia ymmärtämään paremmin Lyme borrelioosin kaltaisen kasvavan kansanterveysuhan edessä.

LÄHTEET

- Alexander, J. M. & Cox, S. M. 1995. Lyme disease and pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1995;3(6):256-61. doi: 10.1155/S1064744995000755.
- Alitalo, A., Meri, T., Comstedt, P., Jeffery, L., Tornberg, J., Strandin, T., Lankinen, H., Bergström, S., Cinco, M., Vuppala, S. R., Akins, D. R. & Meri, S. 2005. Expression of complement factor H binding immunoevasion proteins in *Borrelia garinii* isolated from patients with neuroborreliosis. *Eur J Immunol.* 2005 Oct;35(10):3043-53. doi: 10.1002/eji.200526354.
- Arvikar, S. L. & Steere, A. C. 2015. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Jun;29(2):269-80. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.004.
- Au, L., Capotescu, C., Eyal, G. & Finestone, G. 2022. Long covid and medical gaslighting: Dismissal, delayed diagnosis, and deferred treatment. *SSM Qual Res Health.* 2022 Dec;2:100167. doi: 10.1016/j.ssmqr.2022.100167.
- Aucott, J., Morrison, C., Munoz, B., Rowe, P. C., Schwarzwald, A. & West, S. K. 2009. Diagnostic challenges of early Lyme disease: lessons from a community case series. *BMC Infect Dis.* 2009 Jun 1;9:79. doi: 10.1186/1471-2334-9-79.
- Berghoff, W. 2012. Chronic Lyme Disease and Co-infections: Differential Diagnosis. *Open Neurol J.* 2012;6:158-78. doi: 10.2174/1874205X01206010158.
- Bobe, J. R., Jutras, B. L., Horn, E. J., Embers, M. E., Bailey, A., Moritz, R. L., Zhang, Y., Soloski, M. J., Ostfeld, R. S., Marconi, R. T., Aucott, J., Ma'ayan, A., Keesing, F., Lewis, K., Ben Mamoun, C., Rebman, A. W., McClune, M. E., Breitschwerdt, E. B., Reddy, P. J., Maggi, R., Yang, F., Nemser, B., Ozcan, A., Garner, O., Di Carlo, D., Ballard, Z., Joung, H. A., Garcia-Romeu, A., Griffiths, R. R., Baumgarth, N. & Fallon, B. A. 2021. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges. *Front Med (Lausanne).* 2021 Aug 18;8:666554. doi: 10.3389/fmed.2021.666554.
- Bransfield, R. C. 2012. The psychoimmunology of lyme/tick-borne diseases and its association with neuropsychiatric symptoms. *Open Neurol J.* 2012;6:88-93. doi: 10.2174/1874205X01206010088.
- Bransfield, R. C. 2017. Suicide and Lyme and associated diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 Jun 16;13:1575-1587. doi: 10.2147/NDT.S136137.
- Cabello, F. C., Godfrey, H. P. & Newman, S. A. 2007. Hidden in plain sight: *Borrelia burgdorferi* and the extracellular matrix. *Trends Microbiol.* 2007 Aug;15(8):350-4. doi: 10.1016/j.tim.2007.06.003.
- Donta, S. T. 2012. Issues in the diagnosis and treatment of lyme disease. *Open Neurol J.* 2012;6:140-5. doi: 10.2174/1874205X01206010140.
- Eriksson, P., Schröder, M. T., Niiranen, K., Nevanlinna, A., Panelius, J. & Ranki, A. 2013. The many faces of solitary and multiple erythema migrans. *Acta Derm Venereol.* 2013 Nov;93(6):693-700. doi: 10.2340/00015555-1549.

- Euroopan parlamentti. 2018. European Parliament resolution of 15 November 2018 on Lyme disease (Borreliosis) (2018/2774(RSP)). Viitattu: 9.4.2024.
https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2018-0465_EN.pdf?redirect
- Fagen, J. L., Shelton, J. A. & Luché-Thayer, J. 2023. Medical Gaslighting and Lyme Disease: The Patient Experience. *Healthcare (Basel)*. 2023 Dec 29;12(1):78. doi: 10.3390/healthcare12010078.
- Fallon, B. A., Madsen, T., Erlangsen, A. & Benros, M. E. 2021. Lyme Borreliosis and Associations With Mental Disorders and Suicidal Behavior: A Nationwide Danish Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2021 Oct 1;178(10):921-931. doi: 10.1176/appi.ajp.2021.20091347.
- Forsström, J. & Komulainen J. 2012. Tautiluokitukset kliinisessä työssä. Teoksessa: Komulainen, J. (toim.) 2012. Suomalainen tautien kirjaamisen ohjekirja. Opas 17. Helsinki: THL.
- Garcia-Monco, J. C. & Benach, J. L. 2019. Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. *Ann Neurol*. 2019 Jan;85(1):21-31. doi: 10.1002/ana.25389.
- Grab DJ, Kennedy R, Philipp MT. *Borrelia burgdorferi* possesses a collagenolytic activity. *FEMS Microbiol Lett*. 1996 Oct 15;144(1):39-45. doi: 10.1111/j.1574-6968.1996.tb08506.x.
- Hirsch, A. G., Poulsen, M. N., Nordberg, C., Moon, K. A., Rebman, A. W., Aucott, J. N., Heaney, C. D. & Schwartz, B. S. 2020. Risk Factors and Outcomes of Treatment Delays in Lyme Disease: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Nov 26;7:560018. doi: 10.3389/fmed.2020.560018.
- Horowitz, R. I. & Freeman, P. R. 2022. Efficacy of Short-Term High Dose Pulsed Dapsone Combination Therapy in the Treatment of Chronic Lyme Disease/Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) and Associated Co-Infections: A Report of Three Cases and Literature Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jul 7;11(7):912. doi: 10.3390/antibiotics11070912.
- HUS. 2023. Diagnostiikkakeskuksessa kehitetään borrelian vasta-aineiden diagnostiikkaa. Viitattu: 13.1.2024. <https://www.hus.fi/ajankohtaista/diagnostiikkakeskuksessa-kehitetaan-borrelian-vasta-aineiden-diagnostiikkaa>
- Hytönen, J., Oksi, J., Sormunen J., Vapalahti O. 2021. Puutiainen ja sen levittämät taudit. *Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim*. Viitattu 29.11.2023.
<https://www.terveyskirjasto.fi/kpp00002>
- Jarefors, S., Janefjord, C. K., Forsberg, P., Jenmalm, M. C. & Ekerfelt, C. 2007. Decreased up-regulation of the interleukin-12Rbeta2-chain and interferon-gamma secretion and increased number of forkhead box P3-expressing cells in patients with a history of chronic Lyme borreliosis compared with asymptomatic *Borrelia*-exposed individuals. *Clin Exp Immunol*. 2007 Jan;147(1):18-27. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03245.x.

Johnson, L., Wilcox, S., Mankoff, J. & Stricker, R. B. 2014. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. *PeerJ*. 2014 Mar 27;2:e322. doi: 10.7717/peerj.322.

Junttila, J., Peltomaa, M., Soini, H., Marjamäki, M. & Viljanen, M.K. 1999. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* ticks in urban recreational areas of Helsinki. *J Clin Microbiol*. 1999 May;37(5):1361-5. doi: 10.1128/JCM.37.5.1361-1365.1999.

Kaltiala-Heino, R., Poutanen, O. & Välimäki, M. 2001. Sairauden häpeällinen leima. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2001;117(6):563-570. Viitattu: 21.11.2023. <https://www.duodecimlehti.fi/duo92138>

Keinänen-Kiukaanniemi, S. 2020. Potilas, lääkäri, diagnoosi ja totuus, *Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim*, 2020;136(24):2774-9. Viitattu: 21.11.2023. <https://www.duodecimlehti.fi/duo15961>

Klemola, T., Sormunen, J. J., Mojzer, J., Mäkelä, S. & Vesterinen, E. J. 2019. High tick abundance and diversity of tick-borne pathogens in a Finnish city. *Urban Ecosyst* 22, 817-826 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11252-019-00854-w>

Kortela, E., Hytönen, J., Oksi, J. & Kanerva, M. 2021. Neuroborreliosisin oireet, diagnostiikka ja hoito, *Suomen lääkärilehti, Vuosikerta 76, Nro 48/2021*, Sivut 2865-2869. <https://www.laakarilehti.fi/pdf/2021/SLL482021-2865.pdf>

Kugeler, K. J., Schwartz, A. M., Delorey, M. J., Mead, P. S. & Hinckley, A. F. 2021. Estimating the Frequency of Lyme Disease Diagnoses, United States, 2010-2018. *Emerg Infect Dis*. 2021 Feb;27(2):616-619. doi: 10.3201/eid2702.202731.

Kullberg, B. J., Berende, A. & van der Meer, J. W. 2011. The challenge of Lyme disease: tired of the Lyme wars. *Neth J Med*. 2011 Mar;69(3):98-100.

Käypä hoito -suositus. 2021. Borreliainfektion diagnoosi. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu: 12.1.2024. <https://www.kaypahoito.fi/nix01636>

Lahdenne, P., Seppälä I., & Peltomaa, M. 2001. Neuroborreliosisi. *Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim*. Viitattu: 10.1.2024. <https://www.duodecimlehti.fi/duo92376>

Lamppu, M. Turun yliopiston eläinmuseo. n.d. Artikkelissa: Tanski, N. 2021. Puutiainen - luonnon pieni ja sitkeä selviytyjä. Viitattu: 20.2.2024. <https://www.versuslehti.fi/kriittinen-tila/puutiainen-luonnon-pieni-ja-sitkea-selviytyja/>

Louhiala, P. 2019. Mitä diagnoosit ovat ja mitä väliä sillä on? *Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim*, 2019;135(15):1355-9. Viitattu:22.11.2023. <https://www.duodecimlehti.fi/duo15046>

Maksimyan, S., Syed, M. S. & Soti, V. 2021. Post-Treatment Lyme Disease Syndrome: Need for Diagnosis and Treatment. *Cureus*. 2021 Oct 12;13(10):e18703. doi: 10.7759/cureus.18703.

Marques, A. 2008. Chronic Lyme disease: a review. *Infect Dis Clin North Am.* 2008 Jun;22(2):341-60, vii-viii. doi: 10.1016/j.idc.2007.12.011.

Meriläinen, L. 2015. Characterization and Immunological Aspects of *Borrelia burgdorferi* Pleomorphic Round Bodies. Väitöskirja, Jyväskylän yliopisto. Jyväskylä Studies in Biological and Environmental Science 307. [https://jyx.jyu.fi/bitstream/handle/123456789/47319/978-951-39-6335-4_v%
c3%a4it%c3%b6s23102015.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://jyx.jyu.fi/bitstream/handle/123456789/47319/978-951-39-6335-4_v%c3%a4it%c3%b6s23102015.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Middelveen, M. J., Sapi, E., Burke, J., Filush, K. R., Franco, A., Fesler, M. C. & Stricker R. B. Persistent *Borrelia* infection in patients with ongoing symptoms of Lyme disease. 2018. *Healthcare.* 2018;6:33. doi: 10.3390/healthcare6020033

Mikkilä, H. 1997. Jarisch-Herxheimerin reaktio Lymen borreliosisiin liittyvän episkleriitin hoidossa. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 1997;113(9):845-. Viitattu: 13.1.2014. <https://www.duodecimlehti.fi/duo70192>

Muehlenbachs, A., Bollweg, B. C., Schulz, T. J., Forrester, J. D., DeLeon Carnes, M., Molins, C., Ray, G. S., Cummings, P. M., Ritter, J. M., Blau, D. M., Andrew, T. A., Prial, M., Ng, D. L., Prahlow, J. A., Sanders, J. H., Shieh, W. J., Paddock, C. D., Schriefer, M. E., Mead, P. & Zaki, S. R. 2016. Cardiac Tropism of *Borrelia burgdorferi*: An Autopsy Study of Sudden Cardiac Death Associated with Lyme Carditis. *The American Journal of Pathology.* 2016 May;186(5):1195-1205. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.12.027.

Nummela, M. 2022. ICD-11 on julkaistu. *Lääkärilehti* 14.2.2022. <https://www.laakarilehti.fi/terveydenhuolto/icd-11-on-julkaistu/>

Oksi, J. 1997. Lymen taudin laboratoriodiagnostiikka. *Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim.* Viitattu: 13.1.2024. <https://www.duodecimlehti.fi/duo70019>

Oksi, J. 2000. Lymen borreliosisin diagnoosi ja hoito. *Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim.* Viitattu: 16.1.2024. <https://www.duodecimlehti.fi/duo91404>

Oksi, J. 2023a. Borreliosisi eli Lymen tauti. *Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim.* Viitattu: 28.11.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00063>

Oksi, J. 2023b. Levinyt ja potkittynyt borreliosisi. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim.* Viitattu: 10.2.2024. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01188#s3>

Oksi, J. & Koulu, L. 2017. Lymen borreliosisin ilmentymät iholla. *Suom Lääkäril* 2017;72:2153–9. <https://www.potilaanlaakarilehti.fi/site/assets/files/0/23/45/078/sll392017-2153.pdf>

Oksi, J., Seppälä, I. J. T. & Hytönen, J. 2008. Lymen borreliosisin diagnostiikka ja hoito. *Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim.* Viitattu: 10.1.2024. <https://www.duodecimlehti.fi/duo97364>

Perronne, C. 2014. Lyme and associated tick-borne diseases: global challenges in the context of a public health threat. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 Jun 3;4:74. doi: 10.3389/fcimb.2014.00074.

- Rebman, A. W., Bechtold, K. T., Yang, T., Mihm, E. A., Soloski, M. J., Novak, C. B. & Aucott, J. N. 2017. The Clinical, Symptom, and Quality-of-Life Characterization of a Well-Defined Group of Patients with Posttreatment Lyme Disease Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 14;4:224. doi: 10.3389/fmed.2017.00224.
- Rudenko, N., Golovchenko, M., Kybicova, K. & Vancova, M. 2019. Metamorphoses of Lyme disease spirochetes: phenomenon of *Borrelia persisters*. *Parasit Vectors*. 2019 May 16;12(1):237. doi: 10.1186/s13071-019-3495-7.
- Sajanti, E., Gröndahl-Yli-Hannuksela, K., Kauko, T., He, Q. & Hytönen, J. 2015. Lyme Borreliosis and Deficient Mannose-Binding Lectin Pathway of Complement. *J Immunol* 1 January 2015; 194 (1): 358–363. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402128>
- Sajanti, E., Virtanen, M., Helve, O., Kuusi, M., Lyytikäinen, O., Hytönen, J. & Sane J. Lyme Borreliosis in Finland, 1995-2014. *Emerg Infect Dis*. 2017 Aug;23(8):1282-1288. doi: 10.3201/eid2308.161273.
- Salo, J., Loimaranta, V., Lahdenne, P., Viljanen, M. K. & Hytönen, J. 2011. Decorin binding by DbpA and B of *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, and *Borrelia burgdorferi sensu Stricto*. *J Infect Dis*. 2011 Jul 1;204(1):65-73. doi: 10.1093/infdis/jir207.
- Sapi, E., Kaur, N., Anyanwu, S., Luecke, D. F., Datar, A., Patel, S., Rossi, M. & Stricker, R. B. 2011. Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Drug Resist*. 2011;4:97-113. doi: 10.2147/IDR.S19201.
- Saxén, H. & Oksi, J. 2020. Borreliosis (Lymen tauti). Kustannus Oy Duodecim. Viitattu: 4.1.2024. <https://www.oppiportti.fi/op/lif00042/do>
- Scheffold, N., Herkommer, B., Kandolf, R & May, A. E. 2015. Lyme carditis--diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Mar 20;112(12):202-8. doi: 10.3238/arztebl.2015.0202.
- Schotthoefer, A. M., Green, C. B., Dempsey, G. & Horn, E. J. 2022. The Spectrum of Erythema Migrans in Early Lyme Disease: Can We Improve Its Recognition? *Cureus*. 2022 Oct 25;14(10):e30673. doi: 10.7759/cureus.30673.
- Ścieszka, J., Dąbek, J. & Cieślak, P. 2015. Post-Lyme disease syndrome. *Reumatologia*. 2015;53(1):46-8. doi: 10.5114/reum.2015.50557.
- Shadick, N. A., Phillips, C. B., Logigian, E. L., Steere, A. C., Kaplan, R. F., Berardi, V. P., Duray, P. H., Larson, M. G., Wright, E. A., Ginsburg, K. S., Katz, J. N. & Liang, M. H. 1994. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 1994 Oct 15;121(8):560-7. doi: 10.7326/0003-4819-121-8-199410150-00002.
- Shor, S. M. & Schweig, S. K. 2023. The Use of Natural Bioactive Nutraceuticals in the Management of Tick-Borne Illnesses. *Microorganisms*. 2023 Jul 5;11(7):1759. doi: 10.3390/microorganisms11071759.

Solheim, A. M., Lorentzen, Å. R., Dahlberg, A. O., Flemmen, H. Ø., Brune, S., Forselv, K. J. N., Pripp, A. H., Bø, M. H., Eikeland, R., Reiso, H., Mygland, Å. & Ljøstad, U. 2022. Six versus 2 weeks treatment with doxycycline in European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blinded, randomised and placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jul 27;93(11):1222–8. doi: 10.1136/jnnp-2022-329724.

Steere, A., Strle, F., Wormser, G., Hu, L., Branda, J., Hovius, J., Li, X. & Mead, P. 2016. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16090 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.90>

Steinbrink, A., Brugger, K., Margos, G. et al. 2022. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission in Europe. *Parasitol Res* 121, 781–803 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07445-3>

Suomen Lääkäriliitto. 2021. Medikalisaatio. Kirjassa: Lääkärin etiikka, 8. painos. Helsinki 2021; 240. <https://www.laakariliitto.fi/site/assets/files/29259/laakarin-etiikka-2021.pdf>

Tampereen yliopisto. n.d. Hyvä tieteellinen käytäntö. Viitattu: 19.4.2024. <https://www.tuni.fi/fi/tutkimus/vastuullinen-tiede/hyva-tieteellinen-kaytanta>

THL. n.d. ICD-11-käyttöönottohanke. Viitattu 24.1.2024. <https://thl.fi/tutkimus-ja-kehittaminen/tutkimukset-ja-hankkeet/icd-11-kayttoonottohanke?redirect=%252Ffi%252Ftutkimus-ja-kehittaminen%252Ftutkimukset-ja-hankkeet%252Ftutkimukset-ja-hankkeet-aiheittain%252Ftiedonhallinta-sosiaali-ja-terveysalalla-tutkimukset-ja-hankkeet>

THL. 2019. Lymen borreliosisin epidemiologinen seuranta, ohjaus 8/2019. Viitattu: 30.12.2023. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/138157/URN_ISBN_9789523433526.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Tikkanen, K. A. O. & Blomberg, H. K. 2021. Sairauden määritelmä ja yli diagnostiikka: missä menee sairauden raja? *Suom Lääkäril* 44/2021 vsk 76 s. 2558 – 2564.

Tilly, K., Rosa, P. A. & Stewart, P. E. 2008. Biology of infection with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Dis Clin North Am*. 2008 Jun;22(2):217-34, v. doi: 10.1016/j.idc.2007.12.013.

Trevisan, G., Cinco, M., Trevisini, S., di Meo, N., Chersi, K., Ruscio, M., Forgiione, P. & Bonin, S. 2021. *Borreliae* Part 1: *Borrelia* Lyme Group and *Echidna-Reptile* Group. *Biology (Basel)*. 2021 Oct 12;10(10):1036. doi: 10.3390/biology10101036.

Tyks Laboratoriot: *Borrelia* vasta-ainetutkimuksien seulontatestin menetelmä muuttuu. 2022. TIEDOTE 16 /2022. Viitattu: 13.1.2024. <https://www.tyks.fi/sites/default/files/2022-11/Tiedote%202022-16%20Borrelia%20vasta-ainetutkimuksien%20seulontatestin%20menetelm%C3%A4%20muuttuu.pdf>

Uggeldahl, P-E., & Peltomaa, M. 2010. Lymen borreliosisin ihomuutokset. *Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim*. Viitattu: 10.1.2024. <https://www.duodecimlehti.fi/duo98809>

Van Hout, M. C. 2018. The Controversies, Challenges and Complexities of Lyme Disease: A Narrative Review. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):429-436. doi: 10.18433/jpps30254.

Viljanen, M. & Lehtinen, P. 1992. Lymen borrelioosi. Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim, 1992;108(9):846-. Viitattu: 22.11.2023. <https://www.duodecimlehti.fi/duo20158>

Waddell, L. A., Greig, J., Lindsay, L. R., Hinckley, A. F. & Ogden, N. H. 2018. A systematic review on the impact of gestational Lyme disease in humans on the fetus and newborn. PLoS One. 2018 Nov 12;13(11):e0207067. doi: 10.1371/journal.pone.0207067.

Wahlberg, P. & Nyman, D. 2009. Voiko Lymen borrelioosi kroonistua? Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim. Viitattu: 15.1.2024. <https://www.duodecimlehti.fi/duo98116>

Wang, G., van Dam, A.P., Schwartz, I. & Dankert, J. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. Clin Microbiol Rev. 1999 Oct;12(4):633-53. doi: 10.1128/CMR.12.4.633.

Willems, R., Verhaeghe, N., Perronne, C., Borgermans, L. & Annemans, L. 2023. Cost of illness in patients with post-treatment Lyme disease syndrome in Belgium. Eur J Public Health. 2023 Aug 1;33(4):668-674. doi: 10.1093/eurpub/ckad045.

Wolgemuth, C. W. 2015. Flagellar motility of the pathogenic spirochetes. Semin Cell Dev Biol. 2015 Oct;46:104-12. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.10.015.

Yrjänäinen, H. 2009. *Borrelia burgdorferi* evades the effects of ceftriaxone treatment in a mouse model of Lyme borreliosis. Väitöskirja, Turun yliopisto. Turun yliopiston julkaisuja Sarja D, Medica – Odontologica : 854. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-951-29-3939-8>

LIITTEET

Liite 1. Katsaukseen sisällytetyt artikkelit

Artikkeli	Maa	Tutkimusasetelma	Otoskoko	Keskeiset havinnot diagnostiikan haasteista
Eriksson ym. (2013)	Suomi	Kliininen raportti	n=54	EM-ihottuma on yleisesti alidiagnosoitu jopa endeemisellä alueella. Ihomuutosten vaihtelevat ilmentymät sekä seronegatiivisten potilaiden suuri osuus taudin alkuvaiheessa ovat merkittäviä haasteita.
Aucott ym. (2009)	Yhdysvallat	Tapaussarja	n=165	54 % borrelioosipotilaista joilla ei ollut EM-ihottumaa, oli aikaisemmin diagnosoitu väärin. 23 %:lla niistä, joilla oli EM, se ei ollut aluksi johtanut diagnoosiin. Kyvyttömyys tunnistaa borrelioosin varhaiset oireet altistaa hoidon viivästymiselle.
Perronne (2014)	Ranska	Asiantuntija-artikkeli	-	”Kultaisen standardin” puuttuminen hankaloittaa suuresti diagnostiikkaa. ELISA-testien herkkyys on välttävä, ja monilla lääkäreillä on virheellisiä käsityksiä borrelioosin serologiasta. Borrelioosin erotusdiagnostiikka on haastavaa.
Schotthoeferym. (2022)	Yhdysvallat	Alkuperäistutkimus	n=69	Jopa kokeneilla klinikoilla on hankaluuksia tunnistaa yhtenevästi EM-muutos. EM-ihottumiksi luokitelluista vain 6 % ilmeni klassisena rengasmuutoksena värieroinen (bull’s eye pattern).
Van Hout (2018)	Iso-Britannia	Katsaus	-	Diagnostiikkaa hankaloittavat erityisesti varhaisvaiheen oireiston puuttumisen yleisyys sekä laboratoriomenetelmien epäherkkyys ja heterogeenisyys. ICD-järjestelmässä on myös huomattavia puutteita borrelioosin kohdalla.
Bobeym. (2021)	Yhdysvallat	Katsaus	-	Ongelmakohtia ovat serologisten testien vajavaisuudet sekä oireiston moninaisuus ja yleisluonteinen laatu. Erityinen haaste seronegatiiviset potilaat, joilla ei EM-manifestaatiota.

Hirsch ym. (2020)	Yhdysvallat	Retrospektiivinen kohorttitutkimus	n=778	Hoidon viivästymiselle altistivat erityisesti EM-ihottuman puuttuminen, diagnoosin saaminen marraskuun ja huhtikuun välisenä aikana sekä aikaisempi diagnoosi CFS:sta.
Fagen ym. (2024)	Yhdysvallat	Alkuperäistutkimus	n=986	Borrelioosin sekä sen kroonistuneen muodon kiistanalainen luonne lisää riskiä oireiden vähätelylle sekä psykologiselle manipulaatiolle lääkärisuhteessa. Nämä tekijät saattaavat viivästyttää oikean diagnoosin saamista.