วัคซีนป้องกันโรคลัยม์ 44

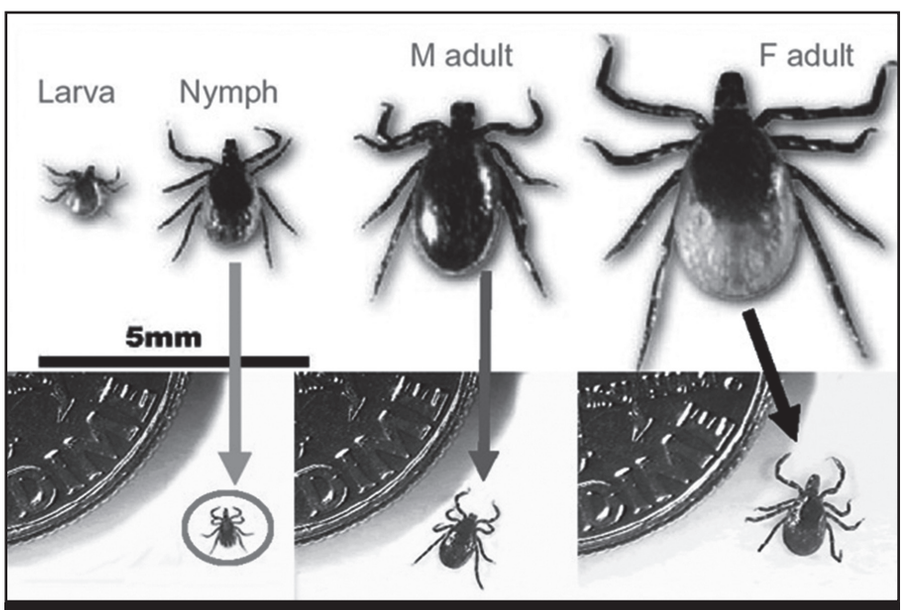
วารุณี พรรณพานิช วานเดอพิทท์

บทนำ

โรคลัยม์ (Lyme Disease) เป็นโรคติดเชื้อที่ทำให้เกิดมีอาการในหลายระบบ โดยมีการระบาดครั้งแรกในปี ค.ศ. 1976 โดยมีการระบาดในกลุ่มเล็กๆ ในเด็กในรัฐคอนเนคติคัต สหรัฐอเมริกา โดยที่ตอนแรกได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็น juvenile rheumatoid arthritis[1] โดยโรคนี้มักจะพบเฉพาะในเขตชนบทและมีลักษณะเด่นคือ จะมีอาการทางผิวหนัง ผื่นแดงที่เป็นลักษณะของ erythema migrans และมีอาการแสดงในหลายระบบ (multisystem disease) โดยอวัยวะที่ได้รับผลกระทบบ่อยได้แก่ ผิวหนัง ระบบประสาท ระบบไหลเวียน และข้อ[2] การศึกษาทางระบาดวิทยาจึงทำให้ทราบในที่สุดว่าเกิดจากการติดเชื้อ เกิดขึ้นโดยมีพาหะคือ เห็บกวาง (Ixodid tick)[3]

ในปี ค.ศ. 1982 Burgdorfer และ Barbour ได้เป็นผู้ที่แยกเชื้อ spirochete ที่ก่อโรคจาก ixodes dammini ticks และตั้งชื่อว่า *Borrelia burgdorferi*[4] ต่อมาเชื้อ spirochete ตัวเดียวกันนี้สามารถแยกได้จากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลัยม์ และผู้ป่วยที่มีอาการผื่นผิวหนังที่มีการเปลี่ยนที่ไปเรื่อยๆ (erythema migrans) และผู้ป่วยที่มีอาการ meningopolyarthritis และ acrodermatitis chronica atrophicans (ACA) ที่มีรายงานในยุโรป[5-7] และผลการตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยาก็สามารถยืนยันว่าอาการเหล่านี้เกิดจากเชื้อ *B. burgdorferi*[8]

ปัจจุบันโรคลัยม์ เป็นโรคที่เกิดจากการติดต่อทางพาหะ (vector-borne) ที่พบบ่อยที่สุดในสหรัฐอเมริกา พบได้มากกว่า 15 รัฐ[9] และทำให้เกิดการระบาดเป็นระยะในเขตชายฝั่งตะวันออก หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาในระยะแรกๆ อาจส่งผลให้เกิดการเจ็บป่วยเรื้อรัง การป้องกันโดยการระวังไม่ให้ถูกเห็บกัดเป็นสิ่งที่ทำได้ยาก เพราะเห็บเป็นพาหะของโรคที่มีขนาดเล็กมาก (รูปที่ 1) การป้องกัน



รูปที่ 1 แสดงเห็บกวางซึ่งเป็นพาหะนำโรคระยะต่างๆ
(จาก http://heartspring.net/deer_tick_identification.html)

ด้วยการให้วัคซีนจึงมีความสำคัญและน่าจะเป็นทางออกที่ดีที่สุด

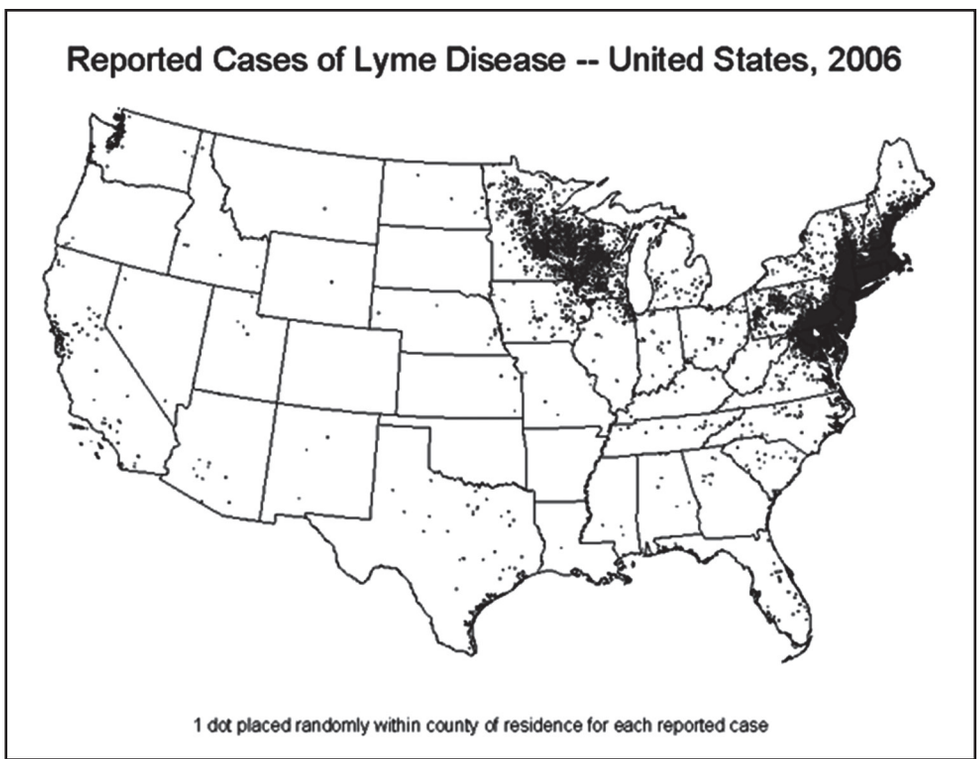
โรคลัยม์

เชื้อก่อโรค

โรคลัยม์เกิดจากเชื้อแบคทีเรียที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม *B. burgdorferi sensu lato* (s.l.) complex[10] ถึงแม้ว่าจะมีเชื้อไม่ต่ำกว่า 13 species ในกลุ่มนี้แต่โรคที่เกิดกับคนส่วนใหญ่เกิดจาก 3 species คือ *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.), *B. afzelii*, และ *B. garinii* ทั้ง 3 species พบได้ในยุโรป แต่มีเพียง 2 species (*B. afzelii* และ *B. garinii*) ที่พบในเอเชีย และเฉพาะ *B. burgdorferi* (s.s.) ที่พบในสหรัฐอเมริกา *B. burgdorferi* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีลักษณะรูปร่างเป็น spirochete และมี flagella ที่ถูกล้อมรอบด้วย outer membrane สายพันธุกรรมของเชื้อนี้มีขนาดประมาณ 1-5 Mb[11,12] และมี virulence factor ที่สำคัญคือ surface protein ที่ช่วยให้เชื้อตัวนี้เกาะกับเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและเกิดอาการของโรคขึ้น[13]

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของโรคลัยม์ พบมากใน 3 แห่งใหญ่ๆ ของสหรัฐอเมริกา กล่าวคือ ด้านตะวันออกเฉียงเหนือของรัฐเมนถึงเวอร์จิเนีย ส่วนกลางของภาคตะวันตก (Midwest) วิสคอนซิน และมินิสโซตา และในส่วนของฝั่งตะวันตกพบได้บ้างที่ทางเหนือของแคลิฟอร์เนีย (รูปที่ 2)[9,14] และพบรายงานได้ประปรายในรัฐอื่นๆ ในทวีปยุโรปมักพบในบริเวณที่มีพื้นที่ป่า โดยพบมากที่สุดในยุโรปตอนกลาง และสแกนดิเนเวีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเยอรมัน ออสเตรีย สโลวาเนีย และสวีเดน[15] นอกจากนี้ยังพบได้ในประเทศอื่นๆ เช่น รัสเซีย ญี่ปุ่น และจีน การเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา (surveillance) สำหรับโรคนี้ในสหรัฐอเมริกาได้เริ่มขึ้นเมื่อปี ค.ศ.1982 และพบว่ามีรายงานจากศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (Centers for Disease Control and Prevention) เพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง



รูปที่ 2 การกระจายตัวของรายงานผู้ป่วยโรคลัยม์ในสหรัฐอเมริกาจากศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคสหรัฐอเมริกา คศ. 2006

โดยในช่วง 3-4 ปีที่ผ่านมาพบรายงานผู้ป่วยประมาณ 20,000 ราย/ปี ซึ่งถือเป็นประมาณ ร้อยละ 95 ของโรคที่เกิดจากแมลงพาหะ (vector borne disease) ในสหรัฐอเมริกาโรคนี้สามารถเกิดขึ้นได้กับคนทุกอายุ แต่อายุที่พบมีอัตราการเจ็บป่วยมากที่สุดคือกลุ่มอายุ 5-14 ปี และ 50-59 ปี[9]

การเพิ่มจำนวนของกวาง ซึ่งเป็น host สำคัญของตัวเต็มวัยของพาหะนี้ (*I. scapulris*) เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดการระบาดของโรคลัยม์ทางตอนเหนือของสหรัฐอเมริกาช่วงปลายทศวรรษที่ 20[16] โดยพบว่าอุบัติการณ์ของโรคลัยม์ในแต่ละพื้นที่จะขึ้นกับความหนาแน่นของเห็บกวาง (Ixodid tick) และรูปแบบการหากิน (feeding habit) และ animal hosts ซึ่งมีวิวัฒนาการที่แตกต่างกันในภูมิภาคที่แตกต่างกัน เช่น ในตอนหนือของแคลิฟอร์เนียซึ่งมีการระบาดของโรคค่อนข้างน้อย เนื่องมาจากว่าตัวอ่อนของเห็บกวางสายพันธุ์ในเขตนี้ไม่ชอบกัดคน แต่ชอบหากินกับสัตว์เลื้อยคลาน ซึ่งไม่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *B. burgdorferi* ทำให้มีการแพร่กระจายของโรคมาสู่คนน้อยกว่าในอีก 2 พื้นที่มีรูปแบบการหากินที่ต่างกันออกไป[9]

พยาธิกำเนิด

หลังจากที่คนถูกเห็บกวางซึ่งมีเชื้อ *B. burgdorferi* อยู่ในลำไส้กัด *B. burgdorferi* จะมีการแบ่งตัวเพิ่มปริมาณที่บริเวณผิวหนังที่ถูกกัด ภายในเวลาไม่กี่วัน เชื้อจะกระจายไปในผิวหนังส่วนอื่น และแพร่กระจายไปยังอวัยวะหลายแห่งในเวลาเป็นวันหรือสัปดาห์ การรวมตัวกันระหว่าง human plasminogen, plasminogen activator และผิวของ spirochete จะช่วยในการแพร่กระจายของเชื้อนี้[17] ในช่วงที่มีการแพร่กระจายของเชื้อ *B. burgdorferi* จะจับกับบางส่วนของ host integrin,[18] matrix glycoaminoglycan[19] และ extracellular matrix protein[20] นอกจากนี้ Borrelia decorin-binding protein (Dbps) A และ B จะจับกับ decorin[21] ซึ่งเป็น glycoaminoglycan ที่อยู่บน collagen fibrils ซึ่งน่าจะเป็นเหตุผลที่อธิบายว่าเหตุใดจึงพบเชื้อนี้ใน extracellular matrix ในหัวใจ ระบบประสาท และข้อ

ระบบภูมิคุ้มกันทั้ง innate และ adaptive immune response โดยเฉพาะอย่างยิ่ง macrophage และ antibody-mediated killing เป็นปัจจัยสำคัญในการควบคุมโรคและการกำจัดเชื้อ[16] *B. burgdorferi* lipoprotein จะกระตุ้นการตอบสนองของ adaptive T cell independent B cell[22] เช่นมีการสร้าง antibody ต่อ outer surface proteins C (OspC) และมีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิด humoral immune system ต่อส่วนที่เป็น non-lipidated protein ทำให้สามารถกำจัดเชื้อได้

บทบาทสำคัญของ *B. burgdorferi*-specific T helper 1 คือ การกระตุ้นให้มีการตอบสนองของ T-cell dependent B cell การตอบสนองของภูมิคุ้มกันหลายระบบนี้จะทำให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อส่วนต่างๆ ของเชื้อซึ่งส่งเสริมให้เกิดการกำจัดเชื้อโดยวิธี opsonization และ complement fixation[16] อย่างไรก็ตามในบางกรณีเชื้อสามารถมีชีวิตและหลบซ่อนอยู่ในร่างกายได้เป็นหลายปี ในคนที่มีการติดเชื้อและเกิดผื่น erythema migrans และได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพอาจส่งผลให้การสร้างภูมิคุ้มกันเกิดได้ไม่เต็มที่ และผู้ป่วยเหล่านี้อาจเกิดการติดเชื้อซ้ำภายหลัง แต่ผู้ที่มีอาการข้ออักเสบซึ่งจัดเป็นอาการที่พบในระยะหลังๆ ยังไม่มีรายงานการเกิดการติดเชื้อซ้ำในคนกลุ่มนี้ ซึ่งเป็นไปได้ว่าการติดเชื้อโดยธรรมชาติอาจส่งผลให้เกิดภูมิคุ้มกันระยะยาว

อาการทางคลินิก

ประกอบไปด้วย 3 ระยะ ในช่วงแรก (ระยะที่ 1) จะมีอาการผื่นแดงเฉพาะที่ (localized erythema migrans) หลังจากนั้นจะตามด้วยการแพร่กระจายของเชื้อ (ระยะที่ 2) โดยเฉพาะอย่างยิ่งไปที่ระบบประสาท หัวใจ และข้อ ในระยะเวลาเป็นเดือนหรือสัปดาห์ของการติดเชื้อในระยะที่ 3 ผู้ป่วยหนึ่งรายอาจมีอาการแสดงเพียงระยะเดียวหรือมีครบทุกระยะ และในบางกรณีการติดเชื้ออาจจะไม่แสดงอาการจนกว่าจะเข้าสู่ระยะที่ 2 หรือ 3[23]

หลังจากระยะฟักตัวที่กินเวลาประมาณ 3-32 วัน

ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วยในสหรัฐอเมริกา จะเริ่มมีอาการโดยมีรอยโรคของผิวหนังที่ค่อยๆ ลุกลามมากขึ้น ณ ตำแหน่งที่ถูกเห็บกัด[24,25] ในช่วงวันแรกๆ ของอาการ ผื่นจะมีลักษณะเป็นสีแดงๆ เท่าๆ กันแต่พอผื่นขยายตัวและลามมากขึ้นจะพบมีสีแดงเด่นชัดที่บริเวณขอบ ในขณะที่ตรงกลางจะมีสีจางลง ในระยะที่ 2 ซึ่งมีการแพร่กระจายของเชื้อไปตามระบบ ผู้ป่วยจะมีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ เช่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อและข้อ ต่อมน้ำเหลืองโต นอกจากนั้นอาจพบมีรอยโรคที่มีลักษณะคล้ายวงแหวน (secondary annular skin lesion) เกิดขึ้นซึ่งคล้ายกับผื่นที่พบในระยะแรก แต่ไม่สัมพันธ์กับตำแหน่งที่ถูกเห็บกัดร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาจะพบมีอาการของระบบประสาท (neuroborreliosis)[26,27] โดยประกอบไปด้วยอาการของ lymphocytic meningitis ปวดศีรษะ คอแข็ง สมองอักเสบและมีอาการสับสน (subtle encephalitis with difficult mentation) เส้นประสาทสมองอักเสบโดยเฉพาะอย่างยิ่ง cranial nerve เส้นที่ 7 โดยมีอาการของ facial palsy ซึ่งอาจเป็น 1 หรือ 2 ข้าง กลุ่มอาการ motor sensory radiculoneuritis, mononuritismultiplex, cerebellar ataxia และ myetitis ในระยะเดียวกันนี้ร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีอาการแทรกซ้อนของหัวใจ โดยอาการที่พบบ่อยที่สุดคือ atrioventicular block ที่เป็นๆ หายๆ myopericarditis และน้อยรายอาจพบมีหัวใจโตและหัวใจอักเสบรุนแรงจนเสียชีวิต (fatal pancarditis)[28,29] บางรายแม้ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ อาการ heart block และภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทอาจหายเองได้ในเวลาเป็นเดือนหรือสัปดาห์

หลายเดือนหลังจากที่เริ่มมีอาการ (ระยะที่ 3) ร้อยละ 60 ของผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีอาการของข้ออักเสบมักเป็นที่ข้อใหญ่ๆ 2-3 ข้อในเวลาเดียวกันโดยเฉพาะที่ข้อเข่า โดยจะพบมีอาการบวมของข้อเข่ามาก แต่จะปวดไม่มาก ซึ่งในระยะนี้การติดเชื้อมักจะถูกจำกัดอยู่ที่บริเวณข้อ และอาการทั่วไปอื่นๆ มักจะดีขึ้น ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยอาจมีอาการข้ออักเสบเรื้อรังโดยเป็นนานมากกว่า 1 ปี และมีอาการอักเสบอย่างต่อเนื่อง การตรวจทางพยาธิวิทยาอาจพบมี synovial hypertrophy, vascular proliferation และ infiltration ของ mononuclear cell คล้ายกับที่พบในrheumatiod arthritis อย่างไรก็ตามแม้แต่ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษา ภาวะข้ออักเสบเรื้อรังมักจะหายเองได้ในเวลาเป็นปี

แม้ว่าลักษณะทางคลินิกของโรคโดยทั่วไปจะคล้ายคลึงกันแต่อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค โดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อที่เกิดในสหรัฐอเมริกาและยุโรปหรือเอเชีย ในภูมิภาคอเมริกาเหนือ ซึ่งการติดเชื้อ *B. burgdorferi* อาจทำให้มีอาการของ chronic meningoencephalitis ที่มี spastic paraparesis, cranial neuropathy, cognitive impairment และตรวจพบ intrathecal antibody ต่อเชื้อปริมาณมาก[5] นอกจากนั้นเชื้อ *B. afzelii* อาจทำให้เกิดผื่นที่เป็นลักษณะของ acrodermatitis chronica atrophicans ซึ่งการอักเสบทำให้มีเนื้อเยื่อของผิวหนังฝ่อลงในเวลาเป็นหลายปีต่อมา[30] โดยพบว่าบางกรณีสามารถแยกเชื้อได้จากรอยโรคเหล่านี้ได้แม้ว่าจะมีอาการมานานกว่า 10 ปีแล้วก็ตาม[6]

ภาวะแทรกซ้อน

หลังจากการติดเชื้อเป็นเดือนหรือปี โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังระยะที่มี oligoarthricular arthritis ประมาณร้อยละ 5 ของผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีอาการทางระบบประสาทเรื้อรัง (chronic neurologic manifestations) ได้แก่ mild encephalopathy ซึ่งทำให้เกิดความจำผิดปกติ[31,32] โดยอาจตรวจพบมีระดับภูมิคุ้มกัน (antibody production) ในน้ำไขสันหลัง[33] อาจพบมี axonal polyneuropathy เรื้อรังโดยทำให้เกิดอาการของ spinal radicular pain หรือ distal paresthesis[34,35] การตรวจโดยวิธี electromyogram ที่มีลักษณะค่อนข้างจำเพาะต่อโรคนี้คือ จะพบมี diffuse involvement ของทั้ง proximal และ distal nerve segment

การวินิจฉัย

การเพาะแยกเชื้อสามารถทำได้โดยใช้ complex

liquid media ชื่อ Barbour-Stoenner Kelly Medium[8,36] เกือบทั้งหมดจะแยกเชื้อได้เฉพาะในระยะแรกของโรค จากการตัดชิ้นเนื้อที่รอยโรคผิวหนังที่เป็น erythema migrans[37] ส่วนน้อยจะแยกเชื้อได้จากเลือดหรือน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่มีอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ[38] การตรวจโดยใช้ polymerase chain reaction (PCR) จะสามารถตรวจพบสารพันธุกรรมของเชื้อจากน้ำในข้อ[39,40] แต่มักให้ผลลบได้ในการตรวจจากแหล่งอื่นๆ ในระยะท้ายๆ ของโรค ดังนั้นการวินิจฉัยส่วนใหญ่จะอาศัยอาการและอาการแสดงทางคลินิกเป็นหลักร่วมกับการมีประวัติว่าอาศัยอยู่ในแหล่งของโรค (endemic area) และการตรวจพบมีแอนติบอดีต่อ B. burgdorferi โดยวิธี enzyme link immunosorbent assy (ELISA) และ western blot[41] โดยวิธีการแปลผลจะอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคสหรัฐอเมริกา (US CDC)[42] ในยุโรปซึ่งมักตรวจไม่พบว่ามีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่จำเพาะ จึงไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยแบบเดียวกันในการแปลผลของ immunoblot ที่จะได้ความไวและความจำเพาะที่เพียงพอในการวินิจฉัยโรคนี้ในทุกภูมิภาคหรือประเทศ[43]

ช่วงหลายสัปดาห์แรกของการติดเชื้อ ซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการของ erythema migrans การวินิจฉัยโดยวิธีทางภูมิคุ้มกันมักจะมีความไวต่ำ และการตรวจต้องอาศัยการตรวจหา immunoglobulin M (IgM) ต่อเชื้อ B. burgdorferi อย่างไรก็ตามหลัง 4 สัปดาห์ของการติดเชื้อซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ในสหรัฐอเมริกามีการติดเชื้อแพร่กระจายเกิดขึ้นแล้ว การตรวจหา IgG ต่อเชื้อจะมีความไวและความจำเพาะสูงประมาณร้อยละ 95-99[44]

การตรวจโดยวิธี IgG blot ก็จะเป็นอีกวิธีหนึ่ง แต่การแปลผลว่าจะเป็นบวกก็ต่อเมื่อมีปฏิกิริยาเป็นบวก 5 ใน 10 แถบต่อไปนี้ (18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 หรือ 93 KDa)[42] ในผู้ที่มีอาการป่วยมากกว่า 1 เดือน การตรวจพบเฉพาะ IgM มักจะบ่งชี้ว่าเป็นผลบวกลวง และไม่ถือว่าเป็นเกณฑ์ที่ใช้การวินิจฉัยโรคนี้หลังจากระยะเวลา 1 เดือนหลังของการป่วย การตรวจหา IgG ELISA ที่ใช้ peptide ที่อยู่ใน invariant region ที่ 6 ของแอนติเจนที่ผิวของเชื้อซึ่งค่อนข้างคงที่และจำเพาะต่อ B. burgdorferi เรียกว่า VIsE lipoprotein อาจมีประโยชน์ในการวินิจฉัยเนื่องจากสามารถตรวจพบผลเป็นบวกได้ในระยะก่อนพบผลบวกจาก IgG band จากการตรวจวิธี western blot[45]

อย่างไรก็ตามข้อควรระวังในการแปลผลการตรวจวิธี serologic test ได้แก่ 1) ระดับแอนติบอดี จะลดลงอย่างรวดเร็วหลังการรักษา[46] ดังนั้นวิธีการตรวจในปัจจุบันอาจบอกเพียงว่าผู้ป่วยได้รับเชื้อมาก่อนแต่แยกไม่ได้ว่าเป็นการติดเชื้อในอดีตหรือในปัจจุบัน 2) B. burgdorferi อาจทำให้เกิดการติดเชื้อโดยไม่มีอาการ จากการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของวัคซีน (Smithkline-Beecham Lyme Vaccine Trial) ที่มีการติดตามอาสาสมัครเป็นเวลา 20 เดือน พบมี asymptomatic IgG seroconversion จากการตรวจโดยวิธี western blot ได้ถึงร้อยละ 10[47] 3) วิธีตรวจที่ใช้เชื้อ spirochete ทั้งตัวในการเตรียมแอนติเจน หรือการได้วัคซีนป้องกันโรคลัยม์มาก่อนอาจก่อให้เกิดผลบวกลวงต่อ 1qG ใน ELISA[48]

การรักษา

IDSA ได้ให้แนวทางการรักษาเชิงประจักษ์สำหรับโรคลัยม์ ดังแสดงในตารางที่ 1[49] กล่าวคือในระยะแรกที่เป็น localized หรือ disseminates infection ควรให้ doxycycline 100 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14-21 วัน ในผู้ที่อายุ 8 ปีขึ้นไป ยกเว้นในหญิงตั้งครรภ์[50] ในเด็กอายุน้อยกว่า 8 ปี และหญิงตั้งครรภ์แนะนำให้ใช้ amoxicillin 500 มก. วันละ 3 ครั้ง เป็นทางเลือก กรณีที่แพ้หรือไม่สามารถใช้ doxycycline หรือ amoxicillin สามารถใช้ cefuroxime axetil 500 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นทางเลือกลำดับถัดมา[51] ในกรณีที่ไม่สามารถให้ยา ทั้ง 3 ชนิดนี้ได้ อาจใช้ erythromycin 250 มก. วันละ 4 ครั้ง เป็นทางเลือกสุดท้าย[52]

สำหรับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาท ควรพิจารณารักษาด้วย ceftriaxone 40-50 มก./กก./วัน (สูงสุด 2 ก./วัน)[32,53,54] เป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ ทางเลือก

อื่นที่อาจใช้ได้คือ cefotaxime หรือ penicillin G อาการแสดงทางระบบประสาทมักจะหายไปหรือดีขึ้นภายในเวลาเป็นสัปดาห์แต่กรณีที่เป็น chronic neuroborreliosis มักจะดีขึ้นช้าๆ ในเวลาหลายเดือน การเกิดโรคกลับซ้ำพบได้น้อยหลังการรักษาครบ 4 สัปดาห์ ในผู้ที่มี atrioventricular block รุนแรงควรให้การรักษาโดยการฉีดยาเข้าเส้นเลือด (intravenous therapy) ในช่วงเวลาหนึ่ง ร่วมกับทำ cardiac monitoring แต่มักไม่จำเป็นจะต้องใส่ permanent pacemaker การรักษาโดยให้ยาทาง oral หรือ intravenous มักให้ผลดีสำหรับการรักษา Lyme arthritis อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งหลังการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพอาจมีการอักเสบของข้ออย่างต่อเนื่องเป็นเวลาหลายเดือน หากผลการตรวจ PCR จากน้ำในข้อเป็นลบในผู้ป่วยเหล่านี้อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาลดการอักเสบหรือการทำ arthroscopic synovectomy

โอกาสการเกิดโรคลัยม์ หลังจากที่ผู้ป่วยรู้ตัวว่าถูกเห็บกัดพบประมาณร้อยละ 1[55] ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าเห็บต้องสัมผัสกับร่างกายเวลาอย่างน้อย 24 ชม. จึงจะสามารถถ่ายทอดเชื้อมาสู่คนได้ ดังนั้นเมื่อถูกเห็บเกาะควรรีบเอาเห็บออกให้เร็วที่สุด และมักไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอื่นๆ แต่หากเห็นว่าเห็บมีขนาดใหญ่จากการที่ดูดเลือดเข้าไปปริมาณมากซึ่งบ่งชี้ว่าเห็บได้เกาะมานานพอควร ควรพิจารณาให้ยาต้านจุลชีพแบบป้องกัน (antibiotic prophylaxis) เป็น doxycycline 200 มก. 1 ครั้ง ภายใน 72 ชม. หลังจากถูกเห็บกัด

Passive Immunization

ยังไม่มีข้อมูลว่ามีประโยชน์ในการป้องกันโรคลัยม์

วัคซีนป้องกันโรคลัยม์

ประวัติความเป็นมาของการพัฒนาวัคซีนโรคลัยม์[56]

ในช่วงต้นทศวรรษที่ 1990 มี 2 บริษัทที่พยายามผลิตวัคซีนป้องกันโรค Lyme Disease ได้แก่ LYMErix (SmithklineBeecham) และ ImuLyme (Pasteur-Meurieux-Connaught) วัคซีนทั้ง 2 ชนิด พัฒนาขึ้นโดยอาศัย *B. burgdorferi* outer surface protein A (OspA) ของเชื้อ และได้ทำการศึกษาทดลองในคนจนถึงระยะที่ 3 (phase 3 clinical trials) โดยมีอาสาสมัครเข้าร่วมกว่า10,000 ราย ในแต่ละชนิดของวัคซีน LYMErix ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนธันวาคม ค.ศ. 1998 สำหรับใช้ในคนอายุ 15-70 ปี โดยแนะนำให้ฉีด 3 ครั้ง ร่วมกับการฉีดเข็มกระตุ้นที่ 1 และ 12 เดือน หลังการให้วัคซีนชุดปฐมภูมิ ผลการศึกษาใน phase 3 พบว่าได้ผลดีและมีประสิทธิภาพร้อยละ 76 ในการป้องกันโรคและร้อยละ 100 ในการป้องกันการติดเชื้อ ชนิดที่ไม่มีอาการในผู้ที่ได้รับวัคซีนครบ 3 ครั้ง ปฏิกิริยาจากวัคซีนไม่รุนแรง และครึ่งหนึ่งจะหายได้ภายใน 3 วัน

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาใน phase 3 ดังกล่าวทำให้ Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) สหรัฐอเมริกาได้ตีพิมพ์แนวทางการใช้วัคซีนนี้ในเดือน กรกฎาคม ค.ศ. 1999[57] โดยแนะนำให้ฉีด LYMErix ในกลุ่มเสี่ยงที่มีอายุ 15-70 ปี หลังจากนั้นระหว่างเดือนธันวาคม ค.ศ. 1998 - กรกฎาคม ค.ศ. 2000 ได้มีการให้วัคซีนไปกว่า 1.4 ล้านโดส ข้อมูลของ Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) ซึ่งเป็น passive surveillance system ในการเฝ้าระวังผลข้างเคียงของวัคซีนหลังจากที่มีการใช้และขึ้นทะเบียน พบว่ามีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานเกิดขึ้น 905 ครั้ง[58] โดยร้อยละ 7.4 เข้าข่ายเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของ 10,000 รายงานของ VAERS สำหรับวัคซีนทุกชนิดต่อปีร้อยละ 56 ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ พบหลังการให้เข็มแรกโดยพบมีอาการปวดข้อ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ผื่น ไข้ อ่อนเพลีย เจ็บบริเวณที่ฉีดยา เนื่องจากในช่วงนั้นสาธารณชนมีความกังวลต่อความสัมพันธ์ระหว่าง HLA-DR4 major histocompatibility locus กับความเป็นไปได้ในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ผู้ที่ได้รับวัคซีนแล้วมีผลข้างเคียงชนิดที่มี

อาการของข้ออักเสบจึงได้รับความสนใจจากสาธารณชนอย่างมาก แม้ว่าอุบัติการณ์ที่พบมีสัดส่วนน้อยกว่าอุบัติการณ์ที่พบในภาวะปกติหรือในคนที่ไม่ได้รับวัคซีน และไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ทางด้านเวลา (temporal association) ที่จะบ่งชี้ว่าการให้วัคซีนเกิดขึ้นก่อนอาการไม่พึงประสงค์ ศูนย์ควบคุมโรค และองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกาจึงรายงานว่าไม่ได้มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้ ไม่ได้มีอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นอย่างผิดปกติในผู้ที่ได้รับวัคซีนแต่อย่างใด

แม้ว่าประสิทธิภาพของวัคซีนที่ได้ผลดี และข้อมูลจาก VAERS ที่ไม่พบว่าวัคซีนชนิดนี้มีผลข้างเคียงที่รุนแรงหรือพบบ่อยกว่าวัคซีนทั่วไป อย่างไรก็ตามผลจากการที่สื่อต่างๆ รวมทั้ง Internet ได้มีการเผยแพร่และนำเสนอผู้ป่วยรายที่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างกว้างขวาง ส่งผลให้เกิดความไม่เชื่อมั่นในความปลอดภัยของวัคซีน และนำไปสู่การฟ้องร้องเรียกค่าเสียหายจากบริษัทวัคซีน ด้วยเหตุนี้ในเดือนธันวาคม ค.ศ. 2002 บริษัท GlaxoSmithKline (ชื่อเดิม SmithKline-Beecham) ได้ตัดสินใจถอนวัคซีนชนิดนี้ออกจากการขึ้นทะเบียน โดยให้เหตุผลในเชิงการตลาดว่าเป็นจากยอดขายที่ต่ำ[59] อย่างไรก็ตามปัจจัยที่มีผลในการตัดสินใจเลิกผลิตและจำหน่ายวัคซีนนี้น่าจะมีเหตุผลหลายประการ ได้แก่ 1) ภาพพจน์ในทางลบของวัคซีนซึ่งสืบเนื่องมาจากการนำเสนอเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (อันนำไปสู่ความกังวลของสาธารณชนเกี่ยวกับความปลอดภัยของวัคซีน แม้จะไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าเกิดจากวัคซีนนี้ก็ตาม) 2) คดีความที่มีการร้องเรียนที่เกิดขึ้น ที่กล่าวหาว่าบริษัทปกปิดข้อมูลที่แท้จริงเกี่ยวกับความปลอดภัยของวัคซีน และ 3) การที่สาธารณชนตีความว่าข้อแนะนำในการให้วัคซีนโดยศูนย์ควบคุมโรค สหรัฐอเมริกา และ ACIP ไม่มีน้ำหนักเพียงพอ ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้มีความสำคัญอย่างยิ่ง ไม่เพียงแต่นำไปสู่ความล้มเหลวของวัคซีน LYMErix แต่ยังรวมถึงโอกาสที่วัคซีนโรคลัยม์ตัวอื่นจะประสบความสำเร็จในการนำมาใช้ในอนาคต

ข้อพิจารณาด้านการสาธารณสุข

วัคซีนเป็นมาตรการทางสาธารณสุขที่สำคัญในการป้องกันโรค การพัฒนาวัคซีนเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน และต้องอาศัยความร่วมมือของหลายฝ่ายทั้งภาครัฐและภาคเอกชน ในการสร้างเครือข่ายที่จะพัฒนาจนกระทั่งนำไปสู่การขึ้นทะเบียน และการนำวัคซีนมาใช้ กระบวนการที่จะนำมาซึ่งเป้าหมายนี้ประกอบด้วย การศึกษาทางระบาดวิทยาและการเฝ้าระวังโรค งานวิจัยทางวิทยาศาสตร์พื้นฐานและวิทยาศาสตร์ประยุกต์ องค์กรต่างๆ ที่มีบทบาทในการพัฒนาวัคซีนนี้ประกอบไปด้วย ศูนย์ควบคุมโรค และองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา กระทรวงกลาโหม สถาบันสุขภาพแห่งชาติ และ United States Agency for International Development องค์กรต่างๆ เหล่านี้จำเป็นร่วมกันกับบริษัทวัคซีนและองค์กรวิชาชีพต่างๆ ในการที่จะแก้ไขปัญหาอุปสรรคในการพัฒนาวัคซีนให้สามารถขึ้นทะเบียนและนำมาใช้ได้[56] อย่างไรก็ตาม การยอมรับของสาธารณชนเป็นสิ่งสำคัญไม่น้อยไปกว่าข้อมูลเชิงประจักษ์ที่แสดงให้เห็นถึงความจำเป็น และประโยชน์ของการให้วัคซีน เป็นปัจจัยสำคัญต่อความสำเร็จในการนำวัคซีนมาใช้ในทางสาธารณสุข มิติทางด้านสาธารณสุขของวัคซีนป้องกันโรคลัยม์เป็นเรื่องที่ซับซ้อน กระบวนการพัฒนาการขึ้นทะเบียนและการตัดสินใจยกเลิกการขึ้นทะเบียนของวัคซีนชนิดนี้ได้สะท้อนให้เห็นถึงความท้าทายในการนำวัคซีนชนิดใหม่ๆ เข้ามาใช้ แม้ว่าการนำวัคซีนป้องกันโรคลัยม์มาใช้ในวงกว้างต้องประสบความล้มเหลวแต่ประโยชน์ที่เกิดขึ้นมีมากมาย ไม่ว่าจะเป็นในกระบวนการศึกษาวิจัยและพัฒนาทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจในพยาธิสรีระวิทยาของการเกิดโรค กระบวนการพัฒนาวัคซีนจากห้องทดลองจนถึงการนำมาใช้ในมนุษย์สามารถทำได้สำเร็จในเวลาค่อนข้างสั้น และการที่สาธารณชนได้รับรู้และมีความตระหนักเกี่ยวกับตัวโรคนี้เพิ่มขึ้นอย่างกว้างขวาง

ปัจจุบันยังไม่เคยมีรายงานโรคลัยม์ ในประเทศไทยมาก่อนโรคลัยม์จึงไม่ใช่ปัญหาทางด้านสาธารณสุขใน

ตารางที่ 1 การให้ยาต้านจุลชีพเพื่อรักษาโรคลัยม์

การติดเชื้อระยะแรก (เฉพาะที่หรือแพร่กระจาย)	
ผู้ใหญ่	
Doxycycline	100 mg orally twice daily for 14- 21 days
Amoxicllin	500 mg orally 3 times daily for 14-21 days
Alternatives in case of doxycycline of amoxicillin allergy:	
Cefuroxime axetil	500 mg orally twice daily for 14- 21 days
Erythromycin	250 mg orally 4 times daily for 14-21 days
เด็ก (≤8 ปี)	
Amoxicillin	250 mg orally 3 times daily or 50 mg/kg per day in 2 divided doses for 14-21 days
Alternatives in case of penicillin allergy:	
Cefuroxime axetil	125 mg orally 3 twice daily or 30 mg/kg per day in 2 divided doses for 14-21 days
Erythromycin	250 mg orally 3 times a day or 30 mg/kg per day in 3 divided doses for 14-21 days
กรณีมีความผิดปกติของสมอง	
ผู้ใหญ่	
Ceftriaxone	2 g IV once a day for 14-28 days
Cefotaxime	2 g IV once a day 8 h for 14-28 days
Na pencillin G	20 million U IV in 6 divided doses every 4 h for 14-28 days
Alternative in case of ceftriaxone or penicillin allergy:	
Doxycycline	100 mg orally 3 times a day for 30 days; this regimen may be ineffective for late neuroborreliosis
Facial palsy alone:	
Oral regimens may be adequate	
เด็ก (< 8 ปี)	
Ceftriaxone	75-100 mg/kg per day (maximum, 2g) IV once a day for 14-28 days
Cefotaxione	150 mg/kg per day in 3 or 4 divided doses (maximum, 6g) for 14-28 days
Na penicillin G	200,000-400,000 U/kg per day in 6 divided doses for 14-28 days
ข้ออักเสบ	
Oral regimens listed above for 30-60 days or	
IV regimens listed above for 14-28 days	
หัวใจอักเสบ	
First-degree AV block: oral regimens, as for early infection	
High-degree AV block (P-R interval>0.3s): IV regimens and cardiac monitoring; once the patient has stabilized, the course may be completed with oral therapy	
หญิงตั้งครรภ์	
Standard therapy for manifestation of the illness; avoid doxycycline	

ประเทศไทยในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามในยุคที่การเดินทางระหว่างประเทศเป็นไปได้ง่ายและรวดเร็ว ในอนาคตอาจจะสามารถพบโรคนี้ได้มากขึ้น เนื่องจากเร็วๆ นี้มีรายงานในหลายประเทศในทวีปเอเชียเพิ่มขึ้นเช่นที่ ไต้หวัน[60] ตุรกี[61] มองโกเลีย[62] และ Eurasia[63] และวัคซีนนี้อาจมีความจำเป็นในกรณีที่ต้องเดินทางไปยังภูมิภาคที่ลัยม์เป็นโรคประจำถิ่น (endemic area)

วัคซีนในอนาคต

เหตุที่การพัฒนาวัคซีนนี้มีความสำคัญในทางสาธารณสุขเนื่องมาจาก อุบัติการณ์ของโรคที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องมาจากการขยายวงของพื้นที่เสี่ยง และการขาดวิธีป้องกันที่มีประสิทธิภาพ[56]

ปัจจุบันได้มีความพยายามในการค้นคว้าวิจัยเพื่อพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคลัยม์ โดยมีการทดสอบ vector-borne protein และ outer membrane protein หลายชนิด โดยที่พบว่า OspA ซึ่งเป็น surface protein หลักซึ่งพบใน *B. burgorferi* s.l. species ทุกสายพันธุ์ ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางและมีการทดสอบประสิทธิภาพในการศึกษาทดลองทางคลินิก (phase 3 clinical trial)[10] มีรายงานว่า OspA epitope (LA-2) สัมพันธ์กับการป้องกันการเกิดโรค (protective immunity) หลังการให้วัคซีน[64,65] และระดับ LA-2 titer สามารถทำนายโอกาสการติดเชื้อได้อย่างถูกต้อง[66] การศึกษาโดย Livey และคณะ แสดงให้เห็นว่ามีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนา OspA ใหม่โดยเปลี่ยนที่ LA-2 epitope โดยการสร้าง single recombinant OspA antigen อันประกอบด้วย proximal portion ของสายพันธุ์ serotype-1 ซึ่งไม่มีส่วนที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบของข้อ (lack of arthritogenic epitope) และ distal portion ของสายพันธุ์ serotype-2 ซึ่ง recombination OspA antigen (rOspA1/2) ที่ผลิตขึ้นนี้สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันและสามารถป้องกันการติดเชื้อ *B. burgdorferi* s.l. ที่เกิดจากสายพันธุ์ serotype-1 (*B. burgdorferi* s.s) และ serotype-2 (*B. afzelii*) ของ OspA molecule ในหนูทดลอง แม้ว่าวัคซีนนี้ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อ B.garinii และ B.valaisiana ข้อมูลที่ได้ในการศึกษานี้บ่งชี้ว่ามีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาวัคซีนที่มี recombination OspA atigen อีก 2 ชนิด ที่จะสามารถป้องกันการติดเชื้อ *B.garinii* ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของภาวะ neuroborreliosis การพัฒนา combination vaccine โดยวิธีนี้จะช่วยลดปริมาณ OspA antigen เมื่อเทียบกับการใช้ OspA molecule โดยวิธีปกติ ทำให้สามารถลดปริมาณ แอนติเจน ที่ใช้ในการผลิตวัคซีน การศึกษาของ Livey แสดงให้เห็นว่าความรู้เกี่ยวกับ protective epitopes ช่วยในการพัฒนาวัคซีนได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยใช้เทคนิคการปรับแต่งสายพันธุกรรม[10]

เอกสารอ้างอิง

1. Steere AC, Malawista SE, Snydman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. Arthritis Rheum. 1977;20:7-17.

2. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase W, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. Ann Intern Med1977;86:685-98.

3. Steere AC, Broderick TF, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector. Am J Epidemiol. 1978;108:312-21.

4. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? Science. 1982;216:1317-9.

5. Ackermann R, Rehse-Kupper B, Gollmer

E, Schmidt R. Chronic neurologic manifestations of erythema migrans borreliosis. Ann N Y Acad Sci. 1988;539:16-23.

6. Asbrink E, Hovmark A. Successful cultivation of spirochetes from skin lesions of patients with erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand B. 1985;93:161-3.

7. Preac Mursic V, Wilske B, Schierz G, Pfister HW, Einhaupl K. Repeated isolation of spirochetes from the cerebrospinal fluid of a patient with meningoradiculitis Bannwarth. Eur J Clin Microbiol. 1984;3:564-5.

8. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. N Engl J Med. 1983;308:733-40.

9. Lyme disease--United States, 2001-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53:365-9.

10. Livey I, O'Rourke M, Traweger A, Savidis-Dacho H, Crowe BA, Barrett PN, et al. A new approach to a lyme disease vaccine. Clin Infect Dis. 2011;52(Suppl 3):s266-70.

11. Casjens S, Palmer N, van Vugt R, Huang WM, Stevenson B, Rosa P, et al. A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi. Mol Microbiol. 2000;35:490-516.

12. Fraser CM, Casjens S, Huang WM, Sutton GG, Clayton R, Lathigra R, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, Borrelia burgdorferi. Nature. 1997;390:580-6.

13. Zhang JR, Norris SJ. Genetic variation of the Borrelia burgdorferi gene vlsE involves cassette-specific, segmental gene conversion. Infect Immun. 1998;66:3698-704.

14. Steere AC, Malawista SE. Cases of Lyme disease in the United States: locations correlated with distribution of Ixodes dammini. Ann Intern Med. 1979;91:730-3.

15. Dennis D, Hayes E. Epidemiology of Lyme borreliosis. In: Gray J, Kahl O, Lane R, Stanek G, editors. Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control. Oxford, United Kingdom: CABI Publising; 2002. p. 251-80.

16. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. J Clin Invest. 2004;113:1093-101.

17. Coleman JL, Gebbia JA, Piesman J, Degen JL, Bugge TH, Benach JL. Plasminogen is required for efficient dissemination of B. burgdorferi in ticks and for enhancement of spirochetemia in mice. Cell. 1997;89:1111-9.

18. Coburn J, Chege W, Magoun L, Bodary SC, Leong JM. Characterization of a candidate *Borrelia burgdorferi* beta3-chain integrin ligand identified using a phage display library. Mol Microbiol. 1999;34:926-40.

19. Leong JM, Robbins D, Rosenfeld L, Lahiri B, Parveen N. Structural requirements for glycosaminoglycan recognition by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Infect Immun. 1998;66:6045-8.

20. Probert WS, Johnson BJ. Identification of a 47 kDa fibronectin-binding protein expressed by *Borrelia burgdorferi* isolate B31. Mol Microbiol. 1998;30:1003-15.

21. Guo BP, Brown EL, Dorward DW, Rosenberg LC, Hook M. Decorin-binding adhesins from *Borrelia burgdorferi.* Mol Microbiol. 1998;30:711-23.

22. McKisic MD, Barthold SW. T-cell-independent responses to *Borrelia burgdorferi* are critical for protective immunity and resolution of lyme disease. Infect Immun. 2000;68:5190-7.

23. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med. 1989;321:586-96.

24. Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter G, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. Am J Med. 1996;100:502-8.

25. Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. N Engl J Med. 2003;348:2472-4.

26. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. Neurology1985;35:47-53.

27. Reik L, Steere AC, Bartenhagen NH, Shope RE, Malawista SE. Neurologic abnormalities of Lyme disease. Medicine (Baltimore). 1979;58:281-94.

28. Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB. Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis. Demonstration of spirochetes in the myocardium. Ann Intern Med. 1985;103:374-6.

29. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. Ann Intern Med. 1980;93:8-16.

30. Asbrink E, Brehmer-Andersson E, Hovmark A. Acrodermatitis chronica atrophicans--a spirochetosis. Clinical and histopathological picture based on 32 patients; course and relationship to erythema chronicum migrans Afzelius. Am J Dermatopathol. 1986;8:209-19.

31. Halperin JJ, Volkman DJ, Wu P. Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. Neurology. 1991;41:1571-82.

32. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. N Engl J Med. 1990;323:1438-44.

33. Steere AC, Berardi VP, Weeks KE, Logigian EL, Ackermann R. Evaluation of the intrathecal antibody response to *Borrelia burgdorferi* as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. J Infect Dis. 1990;161:1203-9.

34. Halperin JJ, Little BW, Coyle PK, Dattwyler RJ. Lyme disease: cause of a treatable peripheral neuropathy. Neurology. 1987;37:1700-6.

35. Logigian EL, Steere AC. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. Neurology. 1992;42:303-11.

36. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, Coleman JL, Habicht GS, Bast TF, et al. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. N Engl J Med. 1983;308:740-2.

37. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. J Clin Microbiol. 1992;30:359-61.

38. Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, Krupp LB, Belman AL, Benach JL, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. Neurology. 1995;45:2010-5.

39. Bradley JF, Johnson RC, Goodman JL. The persistence of spirochetal nucleic acids in active Lyme arthritis. Ann Intern Med. 1994;120:487-9.

40. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys

PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. N Engl J Med. 1994;330:229-34.

41. Wharton M, Chorba TL, Vogt RL, Morse DL, Buehler JW. Case definitions for public health surveillance. MMWR Recomm Rep. 1990;39:1-43.

42. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1995;44:590-1.

43. Robertson J, Guy E, Andrews N, Wilske B, Anda P, Granstrom M, et al. A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of lyme borreliosis. J Clin Microbiol. 2000;38:2097-102.

44. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. J Infect Dis. 1993;167:392-400.

45. Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schriefer ME, Gilmore RD, Jr., Philipp MT, Steere AC, et al. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. J Infect Dis. 2003;187:1187-99.

46. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. Clin Infect Dis. 2001;33:780-5.

47. Steere AC, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi.* Clin Infect Dis. 2003;37:528-32.

48. Zhang YQ, Mathiesen D, Kolbert CP, Anderson J, Schoen RT, Fikrig E, et al. *Borrelia burgdorferi* enzyme-linked immunosorbent assay for discrimination of OspA vaccination from spirochete infection. J Clin Microbiol. 1997;35:233-8.

49. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006;43:1089-134.

50. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. Lancet. 1990;336:1404-6.

51. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. Ann Intern Med. 1992;117:273-80.

52. Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, et al. Treatment of early Lyme disease. Am J Med. 1992;92:396-403.

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

54. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. J Infect Dis. 1999;180:377-83.

55. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM, Jr., Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. N Engl J Med. 1992;327:1769-73.

56. Shen AK, Mead PS, Beard CB. The lyme disease vaccine--a public health perspective. Clin Infect Dis. 2011;52 (Suppl 3):s247-52.

57. Recommendations for the use of Lyme disease vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1999;48:1-17, 21-5.

58. Lathrop SL, Ball R, Haber P, Mootrey GT, Braun MM, Shadomy SV, et al. Adverse event reports following vaccination for Lyme disease: December 1998-July 2000. Vaccine. 2002;20:1603-8.

59. Hitt E. Poor sales trigger vaccine withdrawal. Nat Med. 2002;8:311-2.

60. Chao LL, Chen YJ, Shih CM. First detection and molecular identification of *Borrelia garinii* isolated from human skin in Taiwan. J Med Microbiol. 2010;59:254-7.

61. Bulut C, Tufan ZK, Altun S, Altinel E, Kinikli S, Demiroz AP. [An overlooked disease of tick bites: Lyme disease]. Mikrobiyol Bul. 2009;43:487-92.

62. Hao GF, Li H, Sun Y, Ge RP, Qiao GQ, Li B, et al. [Detection of tick and tick-borne pathogen in some ports of Inner Mongolia]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2009;30:365-7.

63. Comstedt P, Asokliene L, Eliasson I, Olsen B, Wallensten A, Bunikis J, et al. Complex population structure of Lyme borreliosis group spirochete *Borrelia garinii* in subarctic Eurasia. PLoS One. 2009;4:e5841.

64. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT, et al. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant. Lyme Disease Vaccine Study Group. N Engl J Med. 1998;339:209-15.

65. Van Hoecke C, Comberbach M, De Grave D, Desmons P, Fu D, Hauser P, et al. Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of three recombinant outer surface protein (OspA) lyme vaccines in healthy adults. Vaccine. 1996;14:1620-6.

66. Golde WT, Piesman J, Dolan MC, Kramer M, Hauser P, Lobet Y, et al. Reactivity with a specific epitope of outer surface protein A predicts protection from infection with the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Infect Immun. 1997;65:882-9.